

I. Über den Cyclopentandion-
(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5).
II. Ein Beitrag zur Kenntnis des α -Antiarins

Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KARL DOEBEL
aus Basel

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1948



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Über den Cyclopentandion-
(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5).
II. Ein Beitrag zur Kenntnis des α -Antiarins

Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KARL DOEBEL
aus Basel

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1948

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren P. D. Dr. *E. Schlittler* und Prof. Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 1. Juli 1947.

Prof. Dr. *L. Vonderschmitt*

Dekan.

Herrn *Karl Doebel* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 1. Juli 1947 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 1. Juli 1947 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

I. Über den Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)

II. Ein Beitrag zur Kenntnis des α -Antiarins

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Über den Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5).

Theoretischer Teil.

Aus der Reihe der einfachen Cyclopentan-(1,3)-dione sind bis jetzt erst wenige Vertreter bekannt. Der Grundkörper selbst, das Cyclopentan-(1,3)-dion (I) ist noch unbekannt. *C. F. Koelsch* und *St. Wawzonek*¹⁾ haben ein Triphenylderivat dargestellt. Ein Diphenylcyclopentandion-(1,3) (II) wurde zuerst von *S. Eskola*²⁾ synthetisiert und dann später am hiesigen Institut von *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*³⁾ weiter bearbeitet. Das Diphenylcyclopentandion-(1,3) zeigte eigentümliche Eigenschaften. So gelang es nicht oder nur auf Umwegen, zu Carbonylderivaten zu gelangen, so dass in der Folge Zweifel an der Konstitution der Molekel entstanden. Es stellte sich daher die Frage, ob das Ausbleiben dieser Reaktionen vielleicht auf eine sterische Hinderung der Molekel zurückzuführen sei. Man könnte sich vorstellen, dass die in 2 und 5 eingeführten Phenylgruppen eine solche Wirkung ausübten; bei einem aliphatisch substituierten Körper sollte aber diese Hinderung weitgehend ausgeschaltet sein, und wir wollten daher an einem solchen Körper die Frage der Struktur erneut prüfen.

Aliphatisch substituierte Vertreter der Reihe sind in noch geringerer Zahl als aromatisch substituierte Körper angeführt.

¹⁾ J. Org. Chem. **6**, 684 (1941).

²⁾ *S. Eskola* (Diss. Helsinki 1937).

³⁾ Helv. **27**, 499 (1944); **29**, 383, 396 (1946); s. a. *A. Maeder*, Helv. **29**, 120 (1946).

G. E. K. Branch und *H. E. H. Branch*¹⁾ beschreiben auf recht mangelhafte Weise ein „1,3-Dioxo-derivat“ vom Smp. 163°, dem sie die Strukturen (III) oder (IV) zulegen. Wir glauben bewiesen zu haben, dass Struktur (IV) keinesfalls zutrifft. *A. Michael* und *J. Ross*²⁾ stellten ferner einen ähnlichen Körper dar, dessen Konstitution aber auch nicht feststeht.

Es war unsere erste Sorge, auf einem einwandfreien Wege zu Körpern der Cyclopentandion-Reihe mit aliphatischen Substituenten zu gelangen. Dabei bestand immer noch die Möglichkeit, dass das dem Dion isomere Enol-lacton entstand. So konnten *P. Ruggli* und *A. Maeder*³⁾ den von *F. Reuber*⁴⁾ zuerst dargestellten und von *J. Scheiber*⁵⁾ näher untersuchten „symmetrischen Succinyl-malonester“ (V) als 2-Butanoliden-malonester (VI) aufklären. In der älteren Literatur sind Halogensubstitutionsprodukte des Cyclopentandions-(1,3) angegeben⁶⁾, welche jedoch hinsichtlich ihrer Struktur noch nicht abgeklärt sind, ebensowenig wie die von *Claude Le Peletier de Rosambo*⁷⁾ dargestellten höher methylierten Derivate (VII) und (VIII).

Für die Darstellung von Cyclopentandionen-(1,3) sind mehrere Wege gangbar: entweder bildet man durch Esterkondensation den Ring erst aus, oder man geht von einem bereits fertig vorliegenden 5-Ring-Gerüst aus. Wir haben beide Wege beschritten. Zuerst bemühten wir uns, durch Esterkondensation zu einem Cyclopentandionderivat zu gelangen und wählten als Ausgangsmaterial den Aceton-dicarbonsäure-diäthylester (IX), welchen wir mit Chlor-acetyl-chlorid kondensierten. Unser Plan war dabei, zuerst das Natrium- oder Dinatriumsalz des Esters darzustellen und sodann durch Kondensation zu einem Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) (IV) zu gelangen, welcher genau auf seine Eigenschaften und Reaktionen untersucht werden sollte. Gleich zu Beginn unserer Arbeiten zeigte jedoch ein eingehendes Literaturstudium, dass die Natriumsalze des Aceton-dicarbonsäure-diäthylesters (IX) sehr umstritten sind⁸⁻¹³⁾.

¹⁾ Am. Soc. **40**, 1708 (1918).

²⁾ Am. Soc. **53**, 2394 (1931).

³⁾ Helv. **26**, 1478 (1943).

⁴⁾ *F. Reuber* (Diss. Leipzig 1897).

⁵⁾ B. **42**, 1318 (1909).

⁶⁾ *A. Hantzsch*, B. **20**, 2780 (1887); **22**, 1238 (1889); *C. Hoffmann*, B. **22**, 1263 (1889); *W. Dieckmann*, B. **35**, 3201 (1902); *Th. Zinke* u. Mitarbeiter, B. **23**, 3774, 3784 (1890); **24**, 916 (1891); **25**, 2225 (1892); **26**, 517 (1893); *L. Wolff*, A. **294**, 183 (1896).

⁷⁾ Ann. chim. [9] **19**, 723 (1923).

⁸⁾ *R. Willstätter* und *A. Pfannenstiel*, A. **422**, 1 (1920).

⁹⁾ *H. Cornelius* und *H. v. Pechmann*, B. **19**, 1446 (1886).

¹⁰⁾ *H. v. Pechmann* und *L. Wolmann*, B. **30**, 2569 (1897).

¹¹⁾ *J. U. Nef*, A. **237**, 35 (1887).

¹²⁾ *D. S. Jerdan*, Soc. **75**, 808 (1899).

¹³⁾ *H. Leuchs* und *R. Sperling*, B. **48**, 135 (1915); *A. Sonn*, B. **50**, 138 (1917).

enthält¹⁾. Das Mono-enol-Kaliumsalz (XII) entsteht in einfacher, glatter Reaktion beim Schütteln von Aceton-dicarbonensäure-diäthylester mit konzentrierter Pottaschelösung. Das gleiche Produkt entsteht auch sehr schön bei der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf den Ester nach *H. v. Pechmann*²⁾.

In unseren ersten Versuchen wählten wir das Verhältnis Aceton-dicarbonensäure-diäthylester : Chlor-acetyl-chlorid wie 1 : 1³⁾, wobei der erstere in Form seines Mono-enol-Kaliumsalzes zur Anwendung gelangte. Nach der Einwirkung in absolutem Äther erhielten wir bei der Aufarbeitung stets ein dunkles, rötlichbraun gefärbtes Öl, welches sodann der Destillation im Hochvakuum unterworfen wurde. Nach einem ansehnlichen Vorlauf von Aceton-dicarbonensäure-diäthylester (Sdp. 70,5—82°, 0,02 mm Hg) geht eine schwere, wasserhelle Flüssigkeit über (Innentemp. 135—137°, 0,02 mm Hg). Der neue Körper enthält Chlor. Die Analyse zeigt, dass die Chloracetyl-Gruppe in den Aceton-dicarbonensäure-diäthylester eingetreten ist. Es waren primär die Möglichkeiten (XIII) und (XIV) gegeben.

Wurde jetzt durch Alkalimetall der Ring geschlossen, so konnte entweder das gesuchte Dion (IV) oder ein ungesättigtes Lacton der Formel (XV) entstehen. Wir glauben heute, dass bei diesem oben angedeuteten Ringschluss aus (XIII) das Dion (IV) entstanden ist, und zwar aus Gründen, die weiter unten auseinandergesetzt werden.

Bei der Einwirkung von gepulvertem Natrium auf das Chloracetylprodukt des Aceton-dicarbonensäure-diäthylesters entstand ein gelbliches Natriumsalz, welches nach der Zerlegung mit Schwefelsäure an Äther einen weissen Körper vom Smp. 60,5—61° abgab. Die Substanz ist von stark saurer Natur, leicht wasserlöslich, gut löslich in Alkohol (Methanol und Äthanol), Chloroform, Essigester, Aceton, recht gut löslich in Äther. Am besten krystallisiert man aus Petroläther, Benzin oder ganz wenig Äther um. Der Körper gibt in wässriger Lösung mit FeCl₃ olivbraune Farbreaktion; in alkoholischer Lösung tritt zuerst Violettfärbung auf, die nach einiger Zeit jedoch auch nach gelboliv umschlägt.

¹⁾ Die Struktur dieses Salzes ist auch noch durch eine Pyrrolsynthese nach *L. Knorr* bewiesen: A. **236**, 296 (1886); B. **35**, 2998 (1902).

²⁾ A. **261**, 175 (1891).

³⁾ Kondensationen des Esters mit anderen Säurechloriden sind in der Literatur viel beschrieben: *J. Derôme*, C. r. **130**, 1475; **132**, 699 (1901); *F. Feist*, B. **35**, 1545 (1902); *C. Paal* und *G. Kühn*, B. **39**, 2859 (1906); *R. Malachowski*, Roczniki Chemji **6**, 23; (C. **1926**, II, 2906); *Roczniki Chemji* **6**, 27; (C. **1926**, II, 2907); *W. Borsche* und *G. K. Bodenstein*, B. **62**, 2515 (1929); *T. Reichstein* und *H. Zschokke*, Helv. **14**, 1270 (1932); *A. Robertson*, Soc. **1933**, 1617; *F. H. Curd* und *A. Robertson*, Soc. **1933**, 437; *W. Lampe* und *Z. Sandrowski*, Roczniki Chemji **10**, 199 (1930); *N. Fröschl* und *J. Harlass*, M. **59**, 294 (1932). Über die Deutung von Aceton-dicarbonensäure und ihren Ester s. a. *K. Bülow* und *R. Engler*, B. **51**, 1246 (1918), Zusammenfassung über die Literatur des Esters, *K. Doebel* (Diss. 1946).

Ferner bildet der Körper ein zitronengelbes Kupfersalz vom Smp. 163—164°.

Das geschilderte Verfahren, den Körper (IV) zu erhalten, ist etwas umständlich. Man kommt jedoch auch direkt zu dieser Substanz, wenn man das angewandte Verhältnis Aceton-dicarbonssäure-diäthylester : Chlor-acetyl-chlorid wie 2 : 1 wählt, wobei der Ester wieder in Form seines Mono-enol-Kaliumsalzes zur Reaktion gebracht wird. Es entsteht dann zuerst ein karminrotes Kaliumsalz des Dions, welches bei Zerlegung mit Schwefelsäure an Äther ebenfalls den Körper (IV) liefert. Der erhaltene Stoff bildet weder ein Oxim noch ein Semicarbazon oder Hydrazon. Auch mit Phenylhydrazin und seinen substituierten Derivaten wurden keine Umsetzungen erhalten. Versuche, das freie Methylen im Dion durch Umsatz mit Anisaldehyd oder p-Dimethylamino-benzaldehyd nachzuweisen, lieferten stets Harze unerfreulichster Art, welche durch nichts zur Krystallisation zu bringen waren. Es erscheint uns daher heute klar, dass das Ausbleiben der Ketonreaktionen bei den Cyclopentandionen-(1,3) nicht auf einer Substitution beruht, welche möglicherweise eine sterische Hinderung verursachen könnte, sondern eine Eigentümlichkeit des Grundkörpers selbst ist.

Es gelang uns, die Konstitution des beim Ringschluss von Aceton-dicarbonssäure-diäthylester und Chlor-acetyl-chlorid erhaltenen Körpers vom Smp. 60,5—61° zu beweisen.

Da unsere Versuche, vom Cyclopentantriion-(1,3,4)-(2,5)-dicarbonssäure-diäthylester¹⁾ (XVI) aus zum Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonssäure-diäthylester-(2,5) (IV) zu gelangen, scheiterten (im experimentellen Teil finden sich darüber einige Angaben), so versuchten wir, das Dion (IV) selbst zum Triion (XVI) zu oxydieren und so den Beweis für die Konstitution von (IV) zu liefern. Unter Anwendung von Selendioxyd in Dioxan gelangten wir sofort zum Cyclopentantriion-(1,3,4)-dicarbonssäure-diäthylester-(2,5) (XVI), welchen wir durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifizieren konnten.

Durch diese Reaktion ist die Konstitution des Körpers vom Smp. 60,5—61° als (IV) bewiesen. Gleichzeitig wurde es klar, dass der Körper vom Smp. 163° von *G. E. K. Branch* und *H. E. H. Branch*²⁾ nicht das Dion (IV) sein konnte.

Wir ziehen aus dem Ergebnis der Oxydation mit Selendioxyd den Schluss, dass bei der Kondensation von Aceton-dicarbonssäure-diäthylester mit Chlor-acetyl-chlorid eine Acylierung am Kohlenstoff stattgefunden hat, unter Bildung von (XIII). Ferner zeigt dieser Versuch deutlich, dass bei der erneuten Ringschliessung nicht etwa

¹⁾ *E. Rimini*, G. 26, 374 (1896); s. a. *W. Wislicenus* und *F. Melms*, A. 436, 101 (1924); Strukturbeweis der Cyclopentantriione s. *F. Kögl* und *H. Erxleben*, Z. physiol. Ch. 235, 181 (1935).

²⁾ *Am. Soc.* 40, 1708 (1918).

ein Lacton der Formel (XV) entsteht, sondern eben das gesuchte Dion (IV).

Nach Abklärung der Struktur des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) versuchten wir durch Elimination der Carbäthoxylgruppen den bis jetzt hypothetischen Grundkörper, das Cyclopentandion-(1,3) darzustellen. Es zeigte sich jedoch, dass bei den Versuchen zur Esterverseifung und Decarboxylierung die Molekel stets gespalten wird. Versucht man die gleiche Prozedur beim Trion (XVI), so zerfällt auch dieses, und zwar isolierten wir stets als Spaltstücke die Ausgangskomponenten: Oxalsäure und Aceton-dicarbonsäure-diäthylester. Nun existiert allerdings in der Literatur ein noch einfacher substituiertes Cyclopentantrion (XVII), das 1-Methyl-cyclopentantrion-(2,4,5), das von *Diels* und Mitarbeitern¹⁾ zuerst dargestellt wurde. Der Körper nimmt 2 Mol Wasserstoff auf und liefert in guter Ausbeute ein Diol. Es ist möglich, dass man von hier aus dem bis jetzt noch hypothetischen Grundkörper (I) näher kommt.

Experimenteller Teil.

Aceton-dicarbonsäure wurde nach den Angaben von *H. v. Pechmann*²⁾ dargestellt. Die Veresterung geschah nach einer Vorschrift aus den *Organic Synthesis*³⁾.

Chloracetyl-aceton-dicarbonsäure-diäthylester (XIII).

In einen Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter werden 28,8 g Monoenol-Kaliumsalz des Aceton-dicarbonsäure-diäthylesters (IX) gebracht und der Körper durch rasches Turbinieren in 130 cm³ absolutem Äther suspendiert. Unter guter Kühlung lässt man sodann innert $\frac{1}{2}$ Stunde 13,5 g (= 9,2 cm³) Chlor-acetyl-chlorid, welche in 30 cm³ absolutem Äther gelöst sind, zutropfen. Dabei muss die Temperatur stets unter 0° gehalten werden, da sonst die Ausbeute stark leidet. Die Farbe der Reaktionsmischung vertieft sich während der Umsetzung von hellgelb über gelborange nach dunkelgelb. Man lässt nach 2 Stunden die Temperatur langsam steigen, so dass nach weiteren 2 Stunden Zimmertemperatur erreicht ist. Es wird nun 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und am anderen Tag unter ständigem weiteren Turbinieren 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches bringt man den gesamten Kolbeninhalt in einen Scheidetrichter und versetzt mit 50 cm³ Wasser, wobei das während des Umsatzes entstandene Kaliumchlorid in Lösung geht. Nach dem Trennen wäscht man den Ätherteil 2-mal mit je 10 cm³ Wasser durch und trocknet mit geglühtem Na₂SO₄.

Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 28 g eines goldgelben Öls, welches stark halogenhaltig ist und im Hochvakuum unter einem Druck von 0,02 mm Hg fraktioniert wird:

Badtemperatur	Innentemperatur	Fraktionen	Mengen
133—147°	70,5—81°	I	4,1 g
147—169,5°	81—89°	II	3,85 g
170—182°	127—130°	III	0,65 g
182—195°	135—137°	IV	8,40 g

¹⁾ *O. Diels, J. Sielisch und E. Müller, B. 39, 1328 (1906).*

²⁾ *H. v. Pechmann, A. 261, 175 (1891), Kaliumsalz ebenda.*

³⁾ *Org. Synth. Coll. Vol. I, 232.*

Fractionen I und II sind Ausgangsmaterial. Insgesamt wurden 9,05 g schlierenfreier und wasserheller Chlor-acetyl-aceton-dicarbonsäure-diäthylester (= 27,1% der Theorie) gewonnen.

Unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen Menge an Aceton-dicarbonsäure-diäthylester erhöht sich die Ausbeute auf 42,5%. Der Rückstand der Destillation im Hochvakuum (9,7 g) wurde nicht weiter untersucht.

Die wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft und getrocknet, um den Grad der Umsetzung zu bestimmen. Es wurden 8,56 g Kaliumchlorid gefunden; berechnet: 8,8 g.

3,545 mg Subst. gaben 6,145 mg CO_2 und 1,814 mg H_2O

4,098 mg Subst. gaben 2,153 mg AgCl

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{Cl}$ Ber. C 47,50 H 5,39 Cl 12,75%

Gef. „ 47,30 „ 5,72 „ 12,99%

Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) (IV).

1. Durch Ringschluss aus der Chlor-acetylverbindung (XIII): 0,16 g gepulvertes metallisches Natrium werden in einen 100 cm^3 Dreihalskolben gebracht und mit 10 cm^3 absolutem Äther überdeckt. Der Kolben ist mit Rührer, Kühler und Tropftrichter versehen. Unter heftigem Turbinieren werden langsam 2 g Chloracetyl-aceton-dicarbonsäure-diäthylester (XIII), gelöst in 20 cm^3 absolutem Äther, zutropft. Dabei ist gute Kühlung in einer Kältemischung notwendig. Nach kurzer Zeit ist lebhaftes Wasserstoffentwicklung und die Ausscheidung eines weissen Niederschlages (NaCl) zu beobachten. Unter weiterer Kühlung wird das Gemisch noch 4 Stunden gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Zimmertemperatur steigt.

Am anderen Tag wird während einer $\frac{1}{2}$ Stunde der Äther zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen wird der dicke, weissgelbe Niederschlag möglichst rasch filtriert und mit Äther nachgewaschen, bis dieser farblos durchläuft. Die Ätherfiltrate werden getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleibt fast nichts. Der Niederschlag (3,05 g) besteht aus NaCl und dem Natriumsalz des Dions. Die gesamte Menge wird in 4 cm^3 Wasser gelöst, in einen Scheidetrichter gebracht, mit 50 cm^3 Äther überdeckt und vorsichtig mit 50-proz. Schwefelsäure versetzt. Man sorgt durch hie und da eingeworfene Eisstückchen für niedrige Temperatur. Es wird nun 8-mal mit je 50 cm^3 Äther ausgeschüttelt, der Äther abgetrennt und die vereinigten Anteile mit Na_2SO_4 getrocknet.

Nach dem Einengen des Äthers auf ca. 1 cm^3 krystallisieren kleine, weisse Nadelchen, welche aus Petroläther-Benzin oder aus ganz wenig Äther umkrystallisiert werden können. Smp. 60,5—61°.

2. Durch Kondensation von 2 Mol Mono-enol-Kaliumsalz mit 1 Mol Chlor-acetyl-chlorid: Viel besser als durch Ringschluss nach 1. erhält man direkt das Dion (IV), wenn man das Verhältnis Estersalz:Chlor-acetyl-chlorid wie 2:1 wählt. Die Ausbeute ist allerdings auch nicht befriedigend.

Bei einer analog wie unter 1. durchgeführten Kondensation von 50,9 g des Mono-enol-Kaliumsalzes und 8,06 cm^3 (= 11,81 g) Chlor-acetyl-chlorid entsteht zuerst das karminrote Kaliumsalz des Dions, welches wie oben beschrieben zerlegt und darauf das Dion isoliert wird. Smp. 60,5—61°. Ausbeute 3,4 g.

In Wasser ist der Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) sehr gut löslich, ebenso in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther, Ligroin und Benzin. Die wässrige Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine violette Enolreaktion, die rasch nach olivbraun umschlägt. In Alkohol tritt ebenfalls violette Enolreaktion auf, die jedoch viel länger bestehen bleibt.

4,564 mg Subst. gaben 9,139 mg CO_2 und 2,516 mg H_2O

0,214 mg Subst., 1,948 mg Campher (Smp. 176,3°), Schmelzpunktserniedrigung 16,9°

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$ Ber. C 54,57 H 5,78% Mol.-Gew. 240

Gef. „ 54,64 „ 6,17% „ 242

Insgesamt wurden im Laufe der Aufarbeitung 17,1 g Aceton-dicarbonsäure-diäthylester zurückerhalten.

Die Kuperverbindung des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) entsteht beim Schütteln einer wässrigen Lösung des Dions mit konzentrierter wässriger Kupfer(II)-acetatlösung. Man erhält ein gelbes, amorphes Pulver, das leicht aus wenig Methanol umkristallisiert werden kann und in kleinen, zitronengelben, flimmernden Nadelchen erhalten wird. Smp. 163—164°.

5,804 mg Subst. gaben 0,842 mg CuO (= 0,673 mg Cu)

$C_{22}H_{26}O_{12}$ Cu M. 545,5 Ber. Cu 11,67 Gef. Cu 11,59%

Oxydation des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) zum Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) (XVI).

In einen mit Kühler und Thermometer versehenen 100 cm³ Zweihalskolben werden 0,9 g Dion (IV) gebracht und mit 10 cm³ Dioxan gelöst. Sofort werden dann 0,414 g Selendioxyd, ebenfalls in 10 cm³ Dioxan gelöst, hinzugegeben. (Auf 1 Mol Dion (IV) kommt 1 Mol SeO₂.) Die Reaktionsmischung wird sodann langsam und vorsichtig in einem Wasserbad aufgeheizt, wobei sich die Lösung allmählich gelb und orange färbt. Bei einer Badtemperatur von 64° trübt sich die Flüssigkeit und scheidet alsbald rotes, dann schwarzgrau werdendes Selen ab. Es wird nun die Temperatur 4 Stunden auf 70° gehalten, wobei sich die Lösung wieder klärt. Sobald dieser Punkt erreicht ist, lässt man abkühlen und filtriert rasch vom abgeschiedenen Selen ab. Der Hauptteil des Dioxans wird sodann mittels einer kleinen Widmer-Kolonnen abdestilliert, wobei weitere Mengen Selen ausfallen, welche wiederum abfiltriert werden. Die zurückbleibende Lösung wird i. V. vom Dioxan vollständig befreit und die entstandene zähe Schmiere (0,8 g) mit 20 cm³ absolutem Äther und 4 Tropfen 2-n. NaOH gut durchgeschüttelt. Es fällt dabei ein gelbes Natriumsalz aus (0,55 g) und der Äther färbt sich durch kolloidales Selen braunrot an. Das Natriumsalz wird noch mehrmals mit je 20 cm³ Äther geschüttelt, sodann in 1/2 cm³ Wasser warm gelöst und unter Eiskühlung mit 4 Tropfen 50-proz. Schwefelsäure versetzt und häufig mit je 20 cm³ Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge werden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleiben 0,27 g eines Öls, welches beim Reiben mit dem Glasstab krystallinisch erstarrt. Nach dem Lösen in wenigen Tropfen heissen Essigesters krystallisieren beim Erkalten schöne, gelbe Nadelchen (0,21 g). Smp. 140—141° (u. Zers.) Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)¹⁾ schmilzt ebenfalls bei 140° (u. Zers.). Mischschmelzpunkt: 140°.

Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)²⁾ (XVI).

Weder *Rimini* noch *Wislicenus* und *F. Melms*³⁾ haben angegeben, dass die Zerlegung des Natriumsalzes des Trions zum freien Ester nur mit grossen Materialverlusten möglich ist. Wir haben uns viel Mühe gegeben, die Zerlegung rationeller zu gestalten, gestalten jedoch im besten Falle auch nur zu Ausbeuten bis zu 34%⁴⁾.

1 g Natriumsalz wird in eine grössere Reibschale gebracht und mit 50 cm³ Äther überdeckt. Es wird nun mit 4—5 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und mit dem Pistill die Substanz gut verrieben. Der Äther färbt sich dunkelgelb.

Die Operation wird solange wiederholt, bis sich ein weisser, schmieriger Niederschlag gebildet hat. Trocknen und Abdestillieren des Äthers ergibt 0,31 g Trion = 33,7%.

Chinoxalin des

Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5)⁵⁾.

0,1 g des Trions (XVI) werden in 10 Tropfen Alkohol warm gelöst und zu einer Lösung von 0,017 g o-Phenylendiamin in 6 Tropfen warmen Alkohol gegeben. Es tritt

¹⁾ Dargestellt nach *E. Rimini*, G. 26 374 (1896).

²⁾ Dargestellt nach *E. Rimini*, G. 26 374 (1896).

³⁾ A. 436, 101 (1924).

⁴⁾ Es sei nur die beste Methode angegeben. Über andere Verfahren s. *K. Doebel* (Diss. 1946).

⁵⁾ Dieses Derivat des Trions ist noch nicht beschrieben.

nach wenigen Minuten Trübung und Fällung eines reichlichen, gelben Niederschlages auf, welcher aus heissem Alkohol in schönen, gelblichen, länglichen Blättchen krystallisiert. Die alkoholische Lösung fluoresziert charakteristisch blaugrün. Smp. über 350°.

4,301 mg Subst. gaben 0,319 cm³ N₂ (21,5°, 739 mm)

C₁₇H₁₈O₅N₂ M. 330 Ber. N 8,49 Gef. N 8,34%

Hydrierung des

Cyclopentantrion-(1,3,4)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) (XVI).

A. Mit *Raney*-Nickel: 1 g Trion (XVI) werden in 20 cm³ 95-proz. Alkohol gelöst und mit etwas *Raney*-Nickel versetzt. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff (= 87,5 cm³ H₂) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Dauer: ca. 3 Stunden. Die grüne Lösung wird i. V. eingengt. Es hinterbleibt ein hellgrüner, krystallisierter Rückstand, welcher den Nickelkomplex des Hydrierungsproduktes darstellt. Ausbeute 0,9 g.

Zur Zerlegung wird das Salz in der gerade notwendigen Menge 95-proz. Alkohol gelöst und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Es beginnt bald die Ausfällung von Nickelsulfid, die nach einigem Stehen vervollständigt ist. Beim Einengen der alkoholischen Lösung i. V. werden geringe Mengen einer krystallisierten Substanz erhalten, deren Untersuchung wegen Materialmangel nicht weitergeführt werden konnte.

B. Mit *Raney*-Nickel und dem Natriumsalz des Trions in wässriger Lösung bei 60°.

1,09 g des Natriumsalzes des Trions werden in 15 cm³ dest. Wasser in der Wärme gelöst und als Katalysator etwas *Raney*-Nickel zugegeben. Bei 60° Innentemperatur wird hydriert. Nach 8 Stunden sind 262,5 cm³ H₂ (= 1 Mol) aufgenommen und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Das Filtrat wird i. V. eingedampft.

Man erhält 1,2 g eines gelblichweissen Natriumsalzes, welches, im Gegensatz zum Natriumsalz des Ausgangsmaterials, stark hygroskopisch ist. Die Zerlegung dieses Salzes durch verdünnte Schwefelsäure in Äther gestaltet sich sehr verlustreich. Nach erschöpfendem Ausäthern werden kleine Mengen eines Körpers vom Smp. 88—92° gewonnen.

C. Mit Platinoxid als Katalysator: 3 g Trion (XVI) werden in 50 cm³ 95-proz. Alkohols gelöst und mit 0,05 g Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Innert 1 Stunde werden 542 cm³ H₂ (= 2 Mol) aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol bei 20° i. V. entfernt. Es hinterbleibt ein rötlichgelbes Öl. Ausbeute: fast quantitativ. Nach Chromatographie über einer Säule aus Al₂O₃ werden mit absolutem Benzol 2,8 g Krystalle vom Smp. 75—76° erhalten.

Die Substanz ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform, Essigester, schwerer löslich in Petroläther, Ligroin und Benzin. Man krystallisiert die Substanz um, indem man sie in warmem Benzol löst und bis zur beginnenden Trübung Petroläther hinzufügt. Das Hydrierungsprodukt krystallisiert in kleinen weissen Nadelchen.

3,723 mg Subst. gaben 7,007 mg CO₂ und 1,977 mg H₂O

C₁₁H₁₆O₇ Ber. C 50,76 H 6,19%

Gef. „ 50,31 „ 5,82%

Bromierung des Trions (XVI).

0,55 g des Trions werden in Chloroform suspendiert. Man fügt eine Lösung von 0,707 g Brom (= 4 Grammatome) in 8 cm³ Chloroform hinzu. Es tritt bald eine starke Bromwasserstoffentwicklung auf, wobei das Trion in Lösung geht und die Farbe aufhellt. Man stellt in Eis und nach beendeter Bromwasserstoffentwicklung wird das Chloroform i. V. bei Zimmertemperatur abdestilliert. Der Rückstand, ein dickflüssiges Öl, krystallisiert nach längerem Stehen bei -15°. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig Benzol oder Benzol-Petroläther schmilzt das Dibromderivat bei 97—98°.

4,582 mg Subst. gaben 4,110 mg AgBr

C₁₁H₁₀O₇Br₂ Ber. Br 38,62 Gef. Br 38,17%

Hydrierung des 1-Methyl-cyclopentantrions-(2,4,5)¹⁾.

10 g 1-Methyl-cyclopentantrion-(2,4,5) werden in 60 cm³ 95-proz. Alkohols gelöst und mit 0,2 g PtO₂ als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 8 Stunden sind 3469 cm³ H₂ (= 3,91 Atome H) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird der Alkohol i. V. bei 20° weitgehend entfernt. Nach eintägigem Stehen krystallisieren weisse Körner aus. Nach dem Umkrystallisieren kleine weisse Nadeln vom Smp. 158—159°. Ausbeute 6 g. Die Substanz ist schwer löslich in Petroläther, Benzin; besser löslich in Aceton und Essigester; gut löslich in Methanol, Äthanol. Am besten krystallisiert man aus Essigester um.

3,995 mg Subst. gaben 8,157 mg CO₂ und 2,642 mg H₂O
 104,45 mg Campher (Smp. 174,6°), 13,2 mg Subst., Schmelzpunktniedrigung 36,5°

C ₆ H ₁₀ O ₃	Ber. C 55,38	H 7,69%	Mol.-Gew. 130
	Gef. „ 55,71	„ 7,40%	„ 138

Zusammenfassung.

Im Zuge der Studien über die Cyclopentandione-(1,3) wurde die Frage der Konstitution an einem aliphatisch-substituierten Vertreter, dem Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5) erneut geprüft. Analog wie bei den aromatisch substituierten Vertretern blieben auch hier die Carbonylreaktionen aus, so dass diese Eigentümlichkeit dem noch hypothetischen Grundkörper zugeschrieben werden muss. Die Struktur des Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylesters-(2,5) wurde bewiesen.

¹⁾ Dargestellt nach O. Diels, J. Sielisch und E. Müller, B. **39**, 1328 (1906).

Beitrag zur Kenntnis des α -Antiarins.

Der Milchsafte von *Antiaris toxicaria* Lesch (Moraceae), einem hauptsächlich auf dem malayischen Archipel¹⁾ wachsenden Baum, wird von den dortigen Eingeborenen u. a. zur Pfeilgiftbereitung verwendet. Über seine Giftigkeit finden sich in der Literatur zahlreiche, teilweise recht phantastische Angaben²⁾. Das Pfeilgift wurde unter dem Namen „Upas antiar“, „Ipoe siren“ oder „Ipoe badjakah“ bekannt und ist schon sehr früh chemisch untersucht worden³⁾. Seine Wirksamkeit verdankt es vor allem dem Gehalt an Herzgiften.

Aus einer mit Alkohol konservierten Milchsafprobe isolierte *Mulder*⁴⁾ als erster ein herzwirksames Prinzip in kryst. Form (3,5% des Trockenrückstandes) und nannte es „Antiarin“. *De Vry* u. *Ludwig*⁵⁾ wiederholten die Isolierung aus Milchsafte, gaben richtige Analysen und zeigten, dass Antiarin ein Glykosid ist. *Seligmann*⁶⁾ isolierte kryst. „Antiarin“ aus „Ipoh“, gab gute Analysen, fand aber kleine Unterschiede im Vergleich zu den Angaben *Mulders* und vermutete, dass sein Antiarin nicht mit dem von *Mulder* identisch sei⁷⁾. Sehr eingehend ist der Milchsafte von *Kiliani*^{a)b)c)d)8)} untersucht worden; weitere Arbeiten über die Antiarine stammen besonders von *Tschesche* u. *Haupte*^{e)}. Neben 3,4,5-Trimethoxy-phenol („Antiarol“^{a)}), sowie dem schon von *de Vry* u. *Ludwig* beobachteten kryst. Antiarisharz^{a)9)} und einem „kryst. Eiweisstoff“, erhielt *Kiliani* zwei isomere^{c)} Glykoside, die er α -Antiarin und β -Antiarin nannte^{b)}. Da beide keine merkbare spez. Drehung besitzen und nur geringe Unterschiede im Smp. zeigen, bildet die Krystallform und der Krystallwassergehalt nach *Kiliani* das beste Unterscheidungsmerkmal. Manche Milchsafproben gaben nur eines der beiden Isomeren. Ein weiteres über die Gerbsäureverbindung isoliertes amorphes Produkt nannte er γ -Antiarin. Nach *Tschesche* u. *Haupte*^{e)}, denen *Kiliani* einige Gramm β -Antiarin und wenig α -Antiarin überliess, besitzen die Antiarine die Bruttoformel $C_{29}H_{42}O_{11}$. Nach *Kiliani* liefern beide Antiarine bei der sauren Hydrolyse dasselbe „Antiarigenin“, das nach *Tschesche* u. *Haupte*^{e)} als Dianhydro-antiarigenin zu bezeichnen ist und die Formel $C_{23}H_{28}O_5$ besitzt. Es zeigte im Ultraviolett zwischen 230 und 280 m μ keine selektive Absorption, nahm bei der Hydrierung 4 Mol Wasserstoff auf und gab bei der Benzoylierung ein kryst. Monobenzoat^{e)}. *Kiliani* nahm

¹⁾ Nach *L. Santesson*, Skand. Arch. f. Physiol. **70**, 111 (1930) ist er in Celebes häufig, in Java dagegen fast ganz ausgerottet.

²⁾ Vgl. *L. Lewin*, Gifte und Vergiftungen (4. Aufl., Berlin 1929), S. 777, sowie *L. Lewin*, Die Gifte in der Weltgeschichte (*Springer*, Berlin 1920), S. 552.

³⁾ Die frühe Literatur ist von *Mulder*⁴⁾ zitiert.

⁴⁾ *G. J. Mulder*, J. pr. **15**, 419 (1838), *A. 28*, 304 (1838) referiert nach Bl. des Sciences phys. et natur. de Néerlande **1838**, 49.

⁵⁾ *J. E. de Vry*, *E. Ludwig*, J. pr. **103**, 253 (1868), ref. nach Sitzungsber. d. Wiener Akad. LVII, 1868.

⁶⁾ *C. S. Seligmann*, J. of Physiol. **29**, 39 (1903).

⁷⁾ Möglicherweise lag vorzugsweise β -Antiarin vor; seine Krystalle waren Nadeln oder flache Platten.

⁸⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

⁹⁾ Nach *A. Windaus* und *A. Welsch*, Arch. Pharm. **246**, 504 (1908) handelt es sich um α -Amyrin-zimtsäure-ester.

Durch die Freundlichkeit der *CIBA Aktiengesellschaft* kamen wir in den Besitz von 4 Proben „Ipoe“ (total 308,1 g). Aus einem dieser Präparate (48 g) liess sich kein Antiarin, hingegen reichlich Alkaloide, hauptsächlich Strychnin isolieren. Aus den anderen 3 Proben (total 260,1 g) konnte in Anlehnung an die Aufarbeitungsvorschrift von *Rosenthaler*¹⁾ total 6,48 g rohes, kryst. Antiarin in drei Fraktionen gewonnen werden, von denen die eine bei 224—226°, die zweite bei 216—224° (korr.) schmolz, während der Rest (0,621 g) ein unreineres Präparat aus Mutterlaugen darstellte. Für hier nicht erwähnte Versuche wurden 1,5 g der reinsten Fraktion verwendet, so dass für die folgenden Untersuchungen total 4,36 g Krystalle, sowie 0,621 g aus Mutterlaugen zur Verfügung standen.

Zur Vorreinigung wurde dieses Material in Wasser gelöst und die Lösung mit Chloroform, sowie mit Chloroform-Alkohol (9 : 1) ausgeschüttelt, wodurch sich eine kleine Menge eines Nebenproduktes abtrennen liess, das aus Methanol in Tetraedern vom Smp. 178—182° krystallisierte, aber nicht weiter untersucht wurde. Das Antiarin liess sich aus wässriger Lösung auch durch Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol (2 : 1) nur sehr langsam entziehen, daher wurde auf diese Reinigungsmethode verzichtet und das durch sukzessives Einengen der wässrigen Phase abgeschiedene Material durch wiederholte Krystallisation aus Methanol u. Methanol-Wasser gereinigt. Schlechter schmelzende Mutterlaugen wurden aus Methanol-Äther oder Aceton-Äther vorgereinigt, dann wieder aus Methanol und zuletzt aus Methanol-Wasser krystallisiert. Dabei resultierten 127 mg einer Spitzenfraktion vom Smp. 242—242,5° (korr.) sowie 3,4 g vom Smp. 238—240° (korr.). Die verbliebenen Mutterlaugen (0,9 g), waren noch gut krystallisiert, schmolzen bei 220—235° und wurden zur Bereitung des Benzoates verwendet. Das so gewonnene, reine Glykosid krystallisierte aus Wasser in rautenförmigen, oder sechseckigen Blättchen, wie sie nach *Kiliani* für α -Antiarin charakteristisch sind. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = -3,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,905$ in Methanol). Das Glykosid gab eine positive (rote) Legalreaktion in Pyridin und seine alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett zwei Maxima (siehe Kurve²⁾), eines bei ca. 305 m μ und $\log \epsilon =$ ca. 1,8 und ein hohes bei 217 m μ und $\log \epsilon =$ ca. 4,08. Das erste entspricht der Aldehydgruppe, das zweite einer α, β -ungesättigten Lactongruppe.

Nach *Kiliani* krystallisiert α -Antiarin aus Wasser als Tetrahydrat. Das Krystallwasser soll bei 105° sehr rasch und im Vakuum

¹⁾ *L. Rosenthaler*, Pharmaz. Zentralh. **66**, 21 (1925).

²⁾ Der langwellige Teil der Kurve (von 240 m μ an aufwärts) wurde im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitg. *W. Manser*) ausgemessen; den kurzwelligen Teil verdanken wir Herrn Prof. Dr. *H. Mohler*, Zürich; die Punkte dieses Teils sind durch Querstriche markiert.

über H_2SO_4 nach 24 Std. bereits bei Raumtemperatur vollständig abgegeben werden. Unser über CaCl_2 ohne Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Präparat gab bei der ersten Analyse Werte, die gut auf ein Mono-hydrat passten, und das Krystallwasser wurde nach 3-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 100° vollständig abgegeben. Bei späteren Wiederholungen wurden nach 3-stündiger Trocknung aber fast immer zu tiefe Werte gefunden. Gut auf die Formel $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$ stimmende Werte wurden erst nach ca. 15-stündiger Trocknung im Hochvakuum bei 100° oder nach 3 Std. bei 110° erhalten. Der Krystallwasserverlust schwankte dann zwischen 2 und 3 Mol. Da die Krystallform des Glykosids und vor allem die Eigenschaften des durch hydrolytische Spaltung erhaltenen Zuckers (siehe weiter unten) gut mit der Beschreibung *Kilianis* für α -Antiarin und Antiarose übereinstimmten, so dürfte unser Präparat mit *Kilianis* α -Antiarin (V) übereinstimmen. β -Antiarin, das nach *Kiliani* aus Wasser in Nadeln krystallisiert, konnten wir aus der verwendeten Droge nicht erhalten.

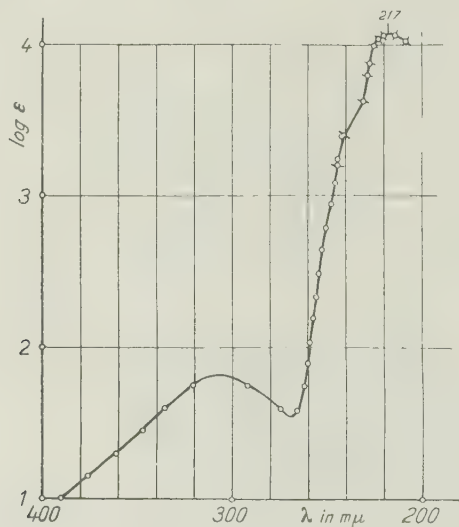


Fig. 1.

 α -Antiarin in Alkohol.

Um die Einheitlichkeit des Glykosids zu kontrollieren, wurden Derivate bereitet. Das Acetat VI konnte bisher nur in amorpher Form erhalten werden. Hingegen krystallisierte das Benzoat VII gut. Es wurde in zwei Modifikationen vom Smp. $239\text{--}241^\circ$ (aus Aceton-Äther) bzw. $198\text{--}200^\circ$ (aus Methanol) erhalten, die beide dieselbe spez. Drehung $[\alpha]_D^{24} = +2,4^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,511$ in Aceton) zeigten. Durch Animpfen liess sich die tiefer schmelzende Modifikation auch in die höher schmelzende umwandeln. Ein anderes Benzoat konnte

nicht aufgefunden werden. Die Analyse stimmte ungefähr auf ein Tribenzoat $C_{50}H_{54}O_{14}$; es sind somit wahrscheinlich nur die 3 HO-Gruppen des Zuckeranteils verestert. Dies stimmt mit der Beobachtung von *Tschesche* und *Haupt*¹⁾ überein, wonach Dianhydroantiarigenin nur ein Monobenzoat liefert; die in Formel V in unbestimmter Lage durch die Klammer angedeutete HO-Gruppe ist unter den angewandten Bedingungen also wahrscheinlich nicht benzoifizierbar¹⁾. Wie erwähnt, haben *Tschesche* u. *Haupt* auf die Möglichkeit hingewiesen, dass Antiarigenin sich von Strophanthidin lediglich durch diese zusätzliche HO-Gruppe unterscheidet. Es schien nun, dass sich dies durch einen Oxydationsversuch abklären lassen sollte. Ester des Strophanthidins und der Strophanthidinglykoside werden von CrO_3 in Eisessig leicht in Carbonsäuren übergeführt²⁾³⁾⁴⁾. Falls α -Antiarin die angenommene Konstitution besitzt, so wäre die Bildung einer Carbonsäure zu erwarten; wenn jedoch die nachgewiesene Carbonylgruppe als Ketogruppe vorliegt, so wäre bei der Einwirkung von CrO_3 die Bildung eines um 2 H-Atome ärmeren Diketons möglich, falls die an der Klammer in unbestimmter Stellung sitzende HO-Gruppe sekundäre Natur besitzt. Bei der Behandlung von α -Antiarinbenzoat mit CrO_3 in Eisessig bei 18° entstanden nur spurenweise saure Produkte. Die Hauptmenge war ein schlecht krystallisierender Neutralstoff vom Smp. 206°. Die Analysenwerte lassen sich am besten mit einer Formel $C_{50}H_{52}O_{14}$ in Einklang bringen, obwohl die erhaltenen C-Werte merklich zu tief sind. Falls die Formel richtig ist, so würde dies bedeuten, dass der Neutralstoff aus dem α -Antiarinbenzoat tatsächlich unter Verlust von nur 2 H-Atomen entstanden ist. Das Resultat steht also mit der zweiten Annahme in Einklang und würde auf den ersten Blick gegen das Vorhandensein einer Aldehydgruppe sprechen und vermuten lassen, dass lediglich die HO-Gruppe in unbestimmter Lage zu einer Ketogruppe dehydriert worden ist. Uns scheint jedoch, dass das Ergebnis auch beim Vorliegen einer Aldehydgruppe leicht erklärlich wird, wenn man annimmt, dass die HO-Gruppe in unbestimmter Lage sich in γ - oder δ -Stellung von der Aldehydgruppe befindet. Der mit CrO_3 erhaltene Neutralstoff wäre dann ein Lacton I. Seine glatte Bildung würde dafür sprechen, dass die Aldehydgruppe in α -Antiarin vorwiegend nicht frei (A), sondern in cyclischer Lactol-form (B) vorliegt. Form B

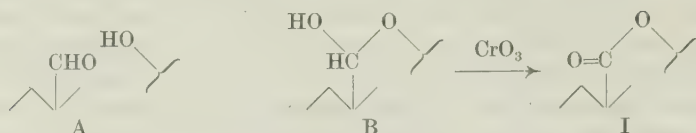
¹⁾ Eine Analyse gab jedoch einen merklich höheren C-Wert. Es ist ausserdem zu beachten, dass Antiarin in seinem Bau grosse Ähnlichkeit mit Cymarin, Convallatoxin und anderen Strophantus-glykosiden zeigt. Die Ester dieser Glykoside liefern oft zu tiefe C-Werte. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass beim α -Antiarinbenzoat ein Tetra-benzoat vorliegt.

²⁾ *W. Blome u. T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. **22**, 235 (1947).

³⁾ *A. Katz*, Pharm. acta Helv. **22**, 244 (1947).

⁴⁾ *H. Koechlin, T. Reichstein*, Helv. **30**, 1673 (1947).

sollte fast nur Lacton, Form A daneben wahrscheinlich reichlich Keto-carbonsäure liefern.



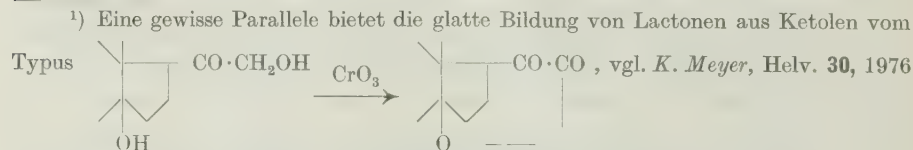
Die Beteiligung einer tertiären HO-Gruppe an C-5 oder C-14 bei einer Lactonbildung¹⁾ ist unwahrscheinlich, da die Oxydation von Strophanthidin-estern mit CrO_3 wie erwähnt vorwiegend Carbonsäuren liefert. Ein analoger Oxydationsversuch mit dem amorphen α -Antiarinacetat lieferte hauptsächlich saure Produkte, die aber nicht krystallisierten.

Ferner wurde die bereits von *Kilian*²⁾ beschriebene Bereitung des α -Antiarin-oxims wiederholt. Nach einiger Mühe konnte der Stoff aus Wasser, dann aus Methanol krystallisiert werden und schmolz dann bei 274° (Zers.). Auch seine Analyse gab etwas zu tiefe C-Werte.

Von Interesse ist ferner, dass es gelang, die vermutete Aldehydgruppe im α -Antiarin unter den von *Rabald* u. *Kraus*²⁾ für Strophanthidin angewandten Bedingungen mit Al-amalgam zu reduzieren; denn *Kilian*¹⁾ schreibt, dass er beim α -Antiarin mit diesem Reduktionsmittel keine Einwirkung erzielt hat. Den entstandenen Stoff nennen wir al-Dihydro- α -antiarin (VIII) da der einfachere Name „Antiarol“ von *Kilian*¹⁾ bereits für eine andere Verbindung verwendet wurde. Das al-Dihydro- α -antiarin wurde in farblosen Krystallen vom Smp. 211° erhalten; es zeigte im Ultraviolett noch selektive Absorption mit einem Maximum bei $217 \text{ m}\mu$ (siehe Kurve), besass also noch die intakte, ungesättigte Lactongruppierung, gab dementsprechend positive *Legal*-Reaktion und erwies sich als biologisch stark wirksam.

Herr Dr. K. K. Chen (Indianapolis) hatte die Freundlichkeit, das Präparat an der Katze zu prüfen und fand an 10 Tieren als geometrisches Mittel der letalen Dosis $0,1199 \pm 0,0062 \text{ mg/kg}$, innerhalb der Fehlergrenze also denselben Wert wie für α -Antiarin.

Bei der Benzoylierung lieferte das al-Dihydro- α -antiarin ein kryst. Benzoat, dessen Analyse gut auf ein Tetrabenzoat IX passte. Das al-Dihydro- α -antiarinbenzoat (IX) war ein gutes Objekt, um die Natur der in unbestimmter Lage befindlichen HO-Gruppe zu



(1947); P. Speiser, T. Reichstein, Helv. **31**, 622 (1948).

²⁾ E. Rabald, J. Kraus, Z. physiol. Ch. **265**, 39 (1940).

prüfen, da die ursprüngliche Carbonyl-(Aldehyd?)-gruppe des α -Antiarins hier keine Komplikationen mehr verursachen kann. Falls diese HO-Gruppe tertiäre Natur besitzt, so sollte das Tetrabenzoat von CrO_3 unter milden Bedingungen nicht verändert werden. Ist sie sekundär und isoliert, so sollte ein um 2 H-Atome ärmerer Neutralstoff (ein Keton) entstehen. Ist sie primär oder auch sekundär und einer anderen freien, sekundären HO-Gruppe benachbart, so sollte eine Carbonsäure auftreten. Die Behandlung von IX mit CrO_3 in Eisessig lieferte unter Verbrauch von ca. 1 Mol CrO_3 einen Neutralstoff vom Smp. $235\text{--}238^\circ$. Seine Analyse passte am besten auf die Formel $\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{O}_{15}$. Dieses Resultat spricht sehr dafür, dass die in unbestimmter Lage befindliche, nicht benzoylierbare HO-Gruppe sekundär gebunden ist.

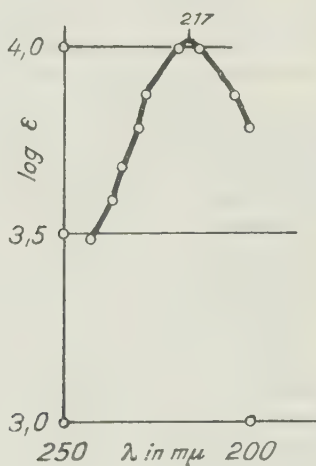


Fig. 2.

al-Dihydro- α -Antiarin in Alkohol.

Schliesslich wurde α -Antiarin auch noch der hydrolytischen Spaltung mit HCl in Aceton nach der Methode von Mannich u. Siewert¹⁾ unterworfen. Es ist dies die bisher einzige Methode, mit der es in anderen Fällen gelang, auch aus schwer hydrolysierbaren Glykosiden des Strophantustyps die intakten Aglykone zu erhalten²⁾. Beim α -Antiarin verlief die Spaltung relativ leicht, doch liess sich aus dem rohen Geninanteil nur ein kleiner Teil in Krystallen vom Smp. ca. 242° erhalten. Der Stoff gab keine Färbung mit Tetranitromethan und seine Analyse stimmte annähernd auf die Formel $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$. Er lieferte ferner ein Monobenzoat $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_8$ vom Smp. 305° .

¹⁾ C. Mannich u. G. Siewert, B. **75**, 737 (1942).

²⁾ Vgl. z. B. T. Reichstein u. A. Katz, Pharm. acta Helv. **18**, 521 (1943); ferner A. Katz u. T. Reichstein, Helv. **28**, 476 (1943).

In den genannten Krystallen dürfte somit wahrscheinlich das gesuchte Antiarigenin (XI) vorgelegen haben. Die reichlichen, amorphen Mutterlaugen des kryst. Genins wurden ebenfalls benzoyleiert, doch konnte hier erst nach Chromatographie eine kleine Menge eines anderen kryst. Benzoats XIV isoliert werden, das zuerst bei 227° , nach sehr oftmaligem Umkrystallisieren aber bei 265° schmolz und dessen Analyse am besten auf ein Monoanhydro- α -antiarin-tribenzoat passte. (Die Unterschiede der für ein Genindibenzoat $C_{37}H_{40}O_9$ sowie für ein Geninbenzoat $C_{30}H_{36}O_8$ berechneten C-Werte betragen aber nur ca. 1 %.)

Genau aufklären liess sich der bei der *Mannich*-Spaltung gewonnene Zuckeranteil. Er wurde durch nochmalige Hydrolyse mit heisser, wässriger H_2SO_4 vorgereinigt, worauf ein stark reduzierender Sirup resultierte, der die spez. Drehung $[\alpha]_D^{17} = -11,6^{\circ}$ (in Wasser) zeigte. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war negativ. Die Oxydation mit Bromwasser lieferte ein ausgezeichnet krystallisierendes Lacton, das sich im Hochvakuum unzersetzt sublimieren liess und in Übereinstimmung mit den Angaben *Kilianis* für Antiaronsäurelacton den Smp. 183° zeigte und die Zusammensetzung $C_6H_{10}O_5$ besass. Es erwies sich als methoxylfrei und zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{13} = -34,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,517$ in Methanol). Da das von uns in nicht ganz reiner Form isolierte Osazon der Antiarose eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{16} = +13,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (in Pyridin-Äthanol 2:3) zeigte¹⁾, so wurde auf Grund aller dieser Befunde vermutet, dass Antiarose mit D-Gulomethylose identisch sein könne. In der Tat erwies sich das oben genannte Antiaronsäurelacton nach Smp., Mischprobe und spez. Drehung als identisch mit einer nach *Levene* und Mitarb.²⁾³⁾⁴⁾ bereiteten Probe von D-Gulomethylonsäurelacton. Weiter wurde auch das von *Levene* u. *Compton*³⁾ beschriebene kryst. p-Bromphenylhydrazon der D-Gulomethylose bereitet. Aus der Antiarose konnte ebenfalls ein kryst. p-Bromphenylhydrazon erhalten werden, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung mit obigem identisch war.

Antiarose ist somit D-Gulomethylose, die damit zum ersten Male in einem Naturprodukt nachgewiesen worden ist.

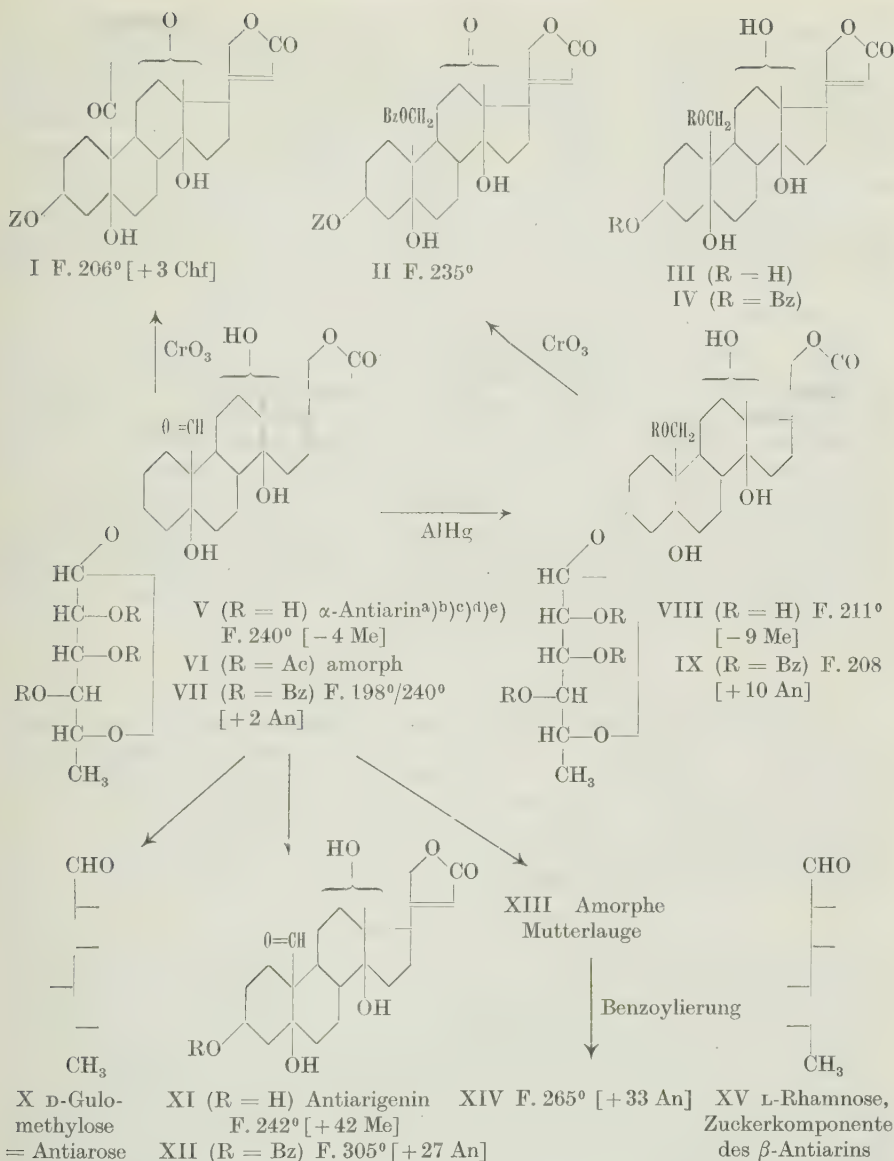
Sie unterscheidet sich von L-Rhamnose nur durch die räumliche Lage der 5-ständigen HO-Gruppe. Falls α - und β -Antiarin sich, wie *Kiliani* annimmt, wirklich von demselben Genin ableiten und falls sie, wie es wahrscheinlich ist, ihre Zucker in gleicher Weise gebunden enthalten, so unterscheiden sie sich somit ebenfalls nur in der räumlichen Lage dieser HO-Gruppe.

¹⁾ Für das Osazon der D-Gulomethylose fanden *P. A. Levene* u. *J. Compton*⁴⁾ Smp. $182-183^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{24} = +17,7^{\circ}$ in Pyridin-Alkohol (2:3). (Nach 1 Std. konstant.)

²⁾ *P. A. Levene, A. L. Raymond, J. Biol. Chem.* **102**, 317 (1933).

³⁾ *P. A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem.* **111**, 325 (1935).

⁴⁾ *P. A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem.* **111**, 335 (1935).



^{a)} H. Kiliani, Arch. Pharm. **234**, 438 (1896).

^{b)} H. Kiliani, B. **43**, 3574 (1910).

^{c)} H. Kiliani, B. **46**, 667 (1913).

^{d)} H. Kiliani, B. **46**, 2179 (1913).

^{e)} R. Tschesche, W. Haupt, B. **69**, 1377 (1936).

Schliesslich wurde auch noch das al-Dihydro- α -antiarin (VIII) der *Mannich*-Spaltung unterworfen. Es wurde dazu ein Präparat verwendet, das noch eine kleine Menge α -Antiarin enthielt. Die Spaltung verlief ganz ähnlich. Durch direkte Krystallisation konnte jedoch nur eine sehr geringe Menge α -Antiarin erhalten werden, das gesuchte Genin III liess sich nicht fassen. Die reichlichen amorphen Mutterlaugen gaben aber in kleiner Ausbeute ein kryst. Benzoat vom Smp. 260°, dessen Analyse auf ein al-Dihydroantiarigenin-dibenzoat (IV) passte.

Die hier beschriebenen Umsetzungen lassen sich unter den eingangs erwähnten Voraussetzungen wie folgt formulieren, wobei die genannten Resultate sich am besten erklären lassen, wenn man als Lage der unbestimmten HO-Gruppe 7, 11 oder 12 annimmt. Sie müsste in allen Fällen wohl β -Konfiguration haben, um eine Lactonbildung mit der aus der Aldehydgruppe entstandenen Carboxylgruppe zu ermöglichen. 11 β scheidet wahrscheinlich aus, da die HO-Gruppe dann bei der drastischen Hydrolyse mit heisser 1-proz. H₂SO₄ genau wie die zwei tertiären HO-Gruppen abgespalten werden sollte, während das Anhydro-antiarigenin nach *Tschesche* u. *Haupt*^e) eine Dianhydro-verbindung darstellt.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung und Analyse wurden im Hochvakuum bei der angegebenen Temperatur getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder Chloroform), Waschen mit verd. HCl (bei CrO₃-Oxydationen mit H₂SO₄), Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen. „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.

Isolierung des rohen Antiarins.

Für die Untersuchung standen uns 4 Proben zur Verfügung, die wie folgt bezeichnet waren¹⁾:

IV „Ipoe siren“ (Baum), gleicher Lieferant wie V und VI, wahrscheinlich identisch mit diesen. Erhalten 28. XII. 38. (Gewicht 150 g).

VI „Ipoe siren“ (Baum), angeblich weniger giftig. Erhalten 28. XII. 38. (Gewicht 48 g).

VII „Ipoe siren“. Gleicher Lieferant wie VI. Erhalten 28. XII. 38. (Gewicht 44,6 g).

VIII „Ipoe badjakah“. Angeblich von Schlingpflanze. 28. XII. 38. (Gewicht 65,5 g).

Jede Probe wurde für sich aufgearbeitet, doch konnte aus VI überhaupt kein Antiarin erhalten werden, wohl aber reichliche Mengen von Alkaloiden, hauptsächlich Strychnin. Die anderen 3 Proben (total 260,1 g) verhielten sich relativ gleichartig und wurden in Anlehnung an die Vorschrift von *Rosenthaler*²⁾ in zwei Varianten wie folgt behandelt:

a) 40 g des Präparates IV wurden fein gepulvert, in einer 3 L-Flasche mit 668 cm³ 95-proz. Alkohol und 1382 cm³ Wasser 72 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Anschliessend wurde durch Glaswolle filtriert. Der unlösliche Rückstand wog nach Trocknen

¹⁾ Die *CIBA Aktiengesellschaft* verdankt dies Material dem Missionsarzt Dr. *Matthias Vischer* im Zendingshospital, Te Kaeala-Kapoeas, Zuid-Borneo, der dort während des Weltkrieges sein Leben verlor.

²⁾ *L. Rosenthaler*, Pharm. Zentralhalle **66**, 21 (1925).

im Vakuum 29,5 g (–74%). Das trübe Filtrat wurde im Vakuum bei 25° vom Alkohol befreit und die wässrige Lösung bei 0° mit verd. H_2SO_4 bis zur eben kongosauen Reaktion versetzt. Der ausfallende Niederschlag wurde durch Zentrifugieren bei tiefer Temperatur entfernt, die Lösung durch Schütteln mit BaCO_3 neutralisiert und durch erneutes Zentrifugieren geklärt. Die hellbraune, stark bitter schmeckende Lösung, die auf Lackmus schwach sauer reagieren soll, wurde im Vakuum stark eingengt bis reichliche Krystallisation einsetzte. Die fast farblosen Krystalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Einengen der Mutterlauge im Vakuum liessen sich weitere Krystalle gewinnen. Total 0,95 g. Die verbleibende braune Mutterlauge schmeckte noch stark bitter, doch konnte weder durch Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol, noch durch Adsorption mit Kohle daraus weiteres Antiarin gewonnen werden. Durch Kohle liessen sich die bitter schmeckenden Anteile zwar leicht adsorbieren, doch gelang es bisher nicht, aus dem Kohleadsorbat noch Antiarin zu eluieren.

b) In einem zweiten Versuch wurden 61,5 g des Präparates VIII fein gepulvert, mit 3 L Wasser (dest.) 72 Std. auf der Maschine geschüttelt und anschliessend filtriert. Der unlösliche Anteil wurde nochmals 24 Std. mit 3 L dest. Wasser geschüttelt. Die vereinigten Filtrate wurden direkt wie oben mit verd. H_2SO_4 angesäuert, vom Niederschlag durch Zentrifugieren befreit und mit BaCO_3 neutralisiert. Die erneut zentri-fugierte Lösung wurde im Vakuum eingengt. Erhalten wurden 1,98 g rohes Antiarin.

Das restliche Material wurde nach dem Verfahren a) (also mit Alkoholzusatz) verarbeitet. Aus den 3 Präparaten IV, VII und VIII (total 260,1 g) wurden insgesamt 6,7 g rohes Antiarin erhalten; Umkrystallisieren aus Wasser gab 3,85 g farblose Blättchen, Smp. 224–226°, sowie 2,012 g ebenfalls farblose Blättchen vom Smp. 216–224°. Die verbleibenden Mutterlaugen wurden im Vakuum ganz eingedampft und der hellbraune Rückstand (0,84 g) aus wenig Methanol-Äther umkrystallisiert. Dabei resultierte noch 0,621 g leicht braun gefärbtes Krystallpulver. Von den reinsten Krystallen wurden 1,5 g für eine Anzahl von Vorversuchen verwendet, für die folgenden Untersuchungen standen daher 2,348 g Krystalle vom Smp. 224–226°, 2,012 g vom Smp. 216–224° und die 0,621 g aus Mutterlauge zur Verfügung.

Reinigung des α -Antiarins (V).

Zur Vorreinigung wurden die 2,348 g Antiarin vom Smp. 224–226° in 50 cm³ Methanol und 300 cm³ Wasser gelöst, das Methanol im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung 2mal mit je 200 cm³ Chloroform, 3mal mit je 200 cm³ eines Gemisches von 9 Volumteilen Chloroform und 1 Volumteil Alkohol und 3mal mit je 200 cm³ eines Gemisches von 2 Volumteilen Chloroform und 1 Volumteil Alkohol ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten der Reihe nach einen zweiten Scheidetrichter mit 20 cm³ Wasser, in dem man sie nochmals gut durchschüttelte, wurden dann über Na_2SO_4 getrocknet und bei 30° eingedampft. Erhalten wurden: 35 mg Chloroformextrakt, 150 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt und 268 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-extrakt.

Der Chloroformextrakt (35 mg) gab mit konz. H_2SO_4 eine rote Lösung, die beim Stehen über braun (5 Min.), gelbbraun (15 Min.), gelb (30 Min.) nach ca. 1 Std. in hellgrün überging. Aus wenig Methanol liessen sich ca. 15 mg farblose Tetraeder, Smp. 178–182° erhalten. Der Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt (150 mg) gab mit H_2SO_4 eine ganz ähnliche Farbreaktion und aus wenig Methanol liess sich ebenfalls eine kleine Menge Tetraeder Smp. 178–182° abscheiden. Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt (268 mg) gab mit H_2SO_4 eine gelbe Lösung, die beim Stehen über rötlichgelb (5 Min.), gelboliv (15 Min.) nach ca. 1 Std. in schmutzig grünoliv überging. (Dieselbe Färbung zeigte reines α -Antiarin.) Dieser Teil gab aus wenig Methanol oder besser aus Wasser farblose Blättchen vom Smp. 234–235° (α -Antiarin) und wurde daher später mit den Krystallen aus der Wasserphase vereinigt. Durch sukzessives Einengen der wässrigen Phase wurden die folgenden 3 Krystallisate erhalten: 1,172 g Smp. 236–237°; 0,365 g Smp. 236–237°; 0,180 g Smp. 237–239°; 0,172 g letzte Mutterlaugen. Diese wurden mit wenig Aceton stehen gelassen, das ausfallende Material aus wenig Methanol-Äther vorgereinigt und

die Krystalle einmal aus Methanol-Wasser durch Einengen umkrystallisiert, wobei sich noch etwas reine Krystalle vom Smp. 236—237° erhalten liessen.

Genau gleich wurden die 2,012 g Antiarin vom Smp. 216—224° vorgereinigt. Hier resultierten 32 mg Chloroformextrakt und 51 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt, aus denen sich ca. 6 mg Tetraeder vom Smp. 178—182° erhalten liessen. Auf ein Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol-(2:1) wurde verzichtet. Sukzessives Eindampfen der Wasserphase gab die folgenden 2 Krystallisate: 1,260 g farblose, rautenförmige Platten Smp. 216—218°; 0,515 g farblose Krystalle derselben Form, Smp. 232—234°; 0,166 g letzte Mutterlaugen, die wie oben gereinigt wurden.

Auch die 0,621 g hellbrauner Restkrystalle wurden ebenso vorgereinigt. Hier resultierten 13 mg Chloroformextrakt und 12 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt. Die wässrige Phase lieferte beim Einengen 0,3 g Krystalle vom Smp. 240—240,5° sowie 0,297 g Mutterlaugen, die wie oben gereinigt, nochmals gute Krystalle gaben.

Anfangs schien es, dass die bei 216—218° schmelzenden Krystalle einen besonderen Stoff enthielten. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Methanol, Methanol-Äther, sowie bei Mutterlaugen gelegentlich aus Aceton, wurden wieder viele bei 238° schmelzende Fraktionen erhalten. Das tiefer schmelzende Material zeigte bei Krystallisation aus Wasser auch immer denselben Habitus (rhomboedrisch, oder sechseckig begrenzte Blättchen) und lieferte nach erneutem Umkrystallisieren aus wenig Methanol immer mehr von der hochschmelzenden Form. Die bei 237° oder wenig darüber schmelzenden Krystalle wurden zum Schluss aus Methanol-Wasser durch Wegkochen des Methanols bei leichtem Vakuum umkrystallisiert. Es resultierten dabei 0,127 g einer Spitzenfraktion, Smp. 242—242,5°, sowie 3,4 g vom Smp. 238—240°. Die Restmutterlaugen (0,9 g) waren noch vollständig krystallisiert und schmolzen bei 220—235°. Sie dienten zur Bereitung des Benzoats (siehe unten). Das reine Material wurde über CaCl_2 ohne Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. $[\alpha]_D^{17} = -3,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,905$ in Methanol).

45,05 mg Subst. zu 4,977 cm^3 ; $l = 2$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,07^\circ \pm 0,02^\circ$

Das über CaCl_2 ohne Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Präparat war völlig methoxylfrei und gab bei der Verbrennung die folgenden Werte:

3,752 mg Subst. gaben 8,18 mg CO_2 und 2,34 mg H_2O (F. W.)

3,821 mg Subst. gaben 8,32 mg CO_2 und 2,40 mg H_2O (F. W.)

$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (584,47) Ber. C 59,56 H 7,62%

Gef. „ 59,50 „ 6,98%

„ „ 59,42 „ 7,00%

Für die folgenden Verbrennungen wurde im Hochvakuum während der angegebenen Zeit und bei der angegebenen Temperatur getrocknet und im Schweinchen eingewogen:

3,418 mg Subst. (3 Std. 100°) gaben 7,70 mg CO_2 und 2,32 mg H_2O (F. W.)

3,579 mg Subst. (3 Std. 100°) gaben 7,99 mg CO_2 und 2,52 mg H_2O (F. W.)

3,734 mg Subst. (6 Std. 100°) gaben 0,118 mg = 3,16% Gewichtsverlust

3,616 mg Subst. (6 Std. 100°) gaben 8,040 mg CO_2 und 2,475 mg H_2O (ETH)

3,923 mg Subst. (15 Std. 100°) gaben 8,82 mg CO_2 und 2,64 mg H_2O (H. G.)

3,818 mg Subst. (15 Std. 100°) gaben 8,62 mg CO_2 und 2,60 mg H_2O (H. G.)

3,690 mg Subst. (48 Std. 20° über P_2O_5) gaben 0,290 mg = 7,85% Gewichtsverl.

3,400 mg Subst. (48 Std. 20°) gaben 7,636 mg CO_2 und 2,296 mg H_2O (ETH)

3,699 mg Subst. (2 Std. 100°) gaben 0,137 mg = 3,70% Gewichtsverlust

3,562 mg Subst. (2 Std. 100°) gaben 7,712 mg CO_2 und 2,443 mg H_2O (ETH)

3,702 mg Subst. (2 Std. 100°) gaben 0,241 mg = 6,52% Gewichtsverlust

3,461 mg Subst. (2 Std. 110°) gaben 7,722 mg CO_2 und 2,412 mg H_2O (ETH)

4,111 mg Subst. (2 Std. 110°) gaben 0,289 mg = 7,05% Gewichtsverlust

3,822 mg Subst. (2 Std. 110°) gaben 8,614 mg CO_2 und 2,575 mg H_2O (ETH)

3,580 mg Subst. (3 Std. 110°) gaben 0,232 mg = 6,48% Gewichtsverlust

3,348 mg Subst. (3 Std. 110°) gaben 7,532 mg CO_2 und 2,268 mg H_2O (ETH)

$C_{29}H_{42}O_{11}$ (566,63)	Ber. C 61,47	H 7,47%
Trocknung 3 Std. 100°	Gef. „ 61,48	„ 7,60% (F. W.)
Trocknung 3 Std. 100°	„ „ 60,92	„ 7,88% (F. W.)
Trocknung 6 Std. 100°	„ „ 60,68	„ 7,66% (ETH)
Trocknung 15 Std. 100°	„ „ 61,36	„ 7,53% (H. G.)
Trocknung 15 Std. 100°	„ „ 61,61	„ 7,62% (H. G.)
Trocknung 48 Std. 20° über P_2O_5	„ „ 61,29	„ 7,56% (ETH)
Trocknung 2 Std. 100°	„ „ 59,08	„ 7,67% (ETH)
Trocknung 2 Std. 110°	„ „ 60,89	„ 7,81% (ETH)
Trocknung 2 Std. 110°	„ „ 61,51	„ 7,54% (ETH)
Trocknung 3 Std. 110°	„ „ 61,39	„ 7,57% (ETH)

Um wasserfreie Präparate zu erhalten, ist also im Hochvakuum bei 100° 15 Std. oder bei 110° mindestens 3 Std. zu trocknen. Die sehr unterschiedlichen Werte bei der Krystallwasserbestimmung können wir uns nur so erklären, dass die Präparate entweder bei der Einwaage noch aus der Luft Wasser aufnahmen, oder dass beim Trocknen Verluste durch Verspritzen eintraten.

Aus den CH-Werten ergibt sich, dass das über $CaCl_2$ ohne Vakuum getrocknete Präparat wahrscheinlich ein Monohydrat darstellt.

Das α -Antiarin gab in Pyridin eine positive (rote) *Legal*-Reaktion, die *Keller-Kiliani*-Reaktion war negativ. In konz. H_2SO_4 löste es sich goldgelb, die Färbung ging beim Stehen über rötlichgelb (5 Min.), gelboliv (15 Min.) nach ca. 1 Std. in schmutzig-grünoliv über. Das UV-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

α -Antiarin-oxim¹⁾.

100 mg α -Antiarin vom Smp. 238—240° wurden mit 100 mg Hydroxylaminchlorhydrat, 210 mg Na-acetat-trihydrat, 0,1 cm³ Wasser und 1 cm³ Alkohol 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde 3mal mit je 2 cm³ abs. Alkohol ausgekocht, vom NaCl abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (156 mg) wurde in 0,5 cm³ Wasser gelöst und bei 0° stehen gelassen. Nach 3 Wochen hatten sich farblose Nadeln abgeschieden; sie wurden abgenutscht, mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und 3mal aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Erhalten wurden 21 mg zu Drusen vereinigte Spiesse, Smp. 274—276° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -9,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,758$ in Methanol).

7,590 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,075^\circ \pm 0,02^\circ$

3,660 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 7,89 mg CO₂ und 2,47 mg H₂O (F. W.)

3,278 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 7,06 mg CO₂ und 2,15 mg H₂O (F. W.)

3,010 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 0,058 cm³ N₂ (18°; 723 mm) (F. W.)

$C_{29}H_{43}O_{11}N$ (581,64)	Ber. C 59,89	H 7,46	N 2,41%
	Gef. „ 58,82; 58,76	„ 7,55; 7,34	„ 2,15%

α -Antiarin-acetat (VI).

110 mg α -Antiarin vom Smp. 238—240° wurden in 1,8 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 1,2 cm³ Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 128 mg farblosen Schaum, aus dem sich auch nach Chromatographie bisher keine Krystalle isolieren liessen. Bei der Chromatographie wurde die Hauptmenge der Substanz mit Benzol-Chloroform (4:1) von der Al₂O₃-Säule abgelöst.

¹⁾ H. Kiliani, B. 46, 667 (1913).

α -Antiarin-benzoat (VII).

100 mg α -Antiarin vom Smp. 238—240° wurden in 2 cm³ abs. Pyridin gelöst, unter Feuchtigkeitsschluss bei 0° mit 0,244 cm³ reinstem Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Dann wurden 0,4 cm³ Methanol zugegeben und noch 2 Std. stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung mit 60 cm³ Chloroform-Äther gab 188,5 mg Rohprodukt, nach möglichster Entfernung von Methylbenzoat im Hochvakuum bei 65°. Aus Aceton-Methanol 160 mg (— 89%) farblose Nadeln, Smp. 240—241°. Aus Aceton-Äther wurden gelegentlich auch Stäbchen vom Smp. 198—200° erhalten. Sie liessen sich durch Animpfen in die höher schmelzende Form umwandeln. Beide Formen zeigten nach Trocknung bei 65° im Hochvakuum die spez. Drehung von $[\alpha]_D^{21} = +2,40 \pm 4^0$ ($c = 0,511$ in Aceton).

5,122 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,012^0 \pm 0,02^0$

3,872 mg Subst. (vom Smp. 198—200°, Trockn. 4 Std. 100°) gaben 9,70 mg CO₂ und 2,05 mg H₂O (*F. W.*)

3,867 mg Subst. (vom Smp. 240—241°, Trockn. 4 Std. 100°) gaben 9,72 mg CO₂ und 2,03 mg H₂O (*F. W.*)

3,581 mg Subst. (vom Smp. 240—241°, Trockn. 3 Std. 110°) gaben 9,072 mg CO₂ und 1,904 mg H₂O (ETH)

3,646 mg Subst. (vom Smp. 240—241°, Trockn. 4 Std. 100°) gaben 9,167 mg CO₂ und 2,024 mg H₂O (ETH)

Tetrabenzoat C ₅₇ H ₅₈ O ₁₅ (983,03)	Ber. C 69,64	H 5,94%
Tribenzoat C ₅₀ H ₅₄ O ₁₄ (878,93)	„ „ 68,32	„ 6,19%
Präp. Smp. 198°, Trockn. 4 Std. 100°	Gef. „ 68,36	„ 5,92%
Präp. Smp. 240°, Trockn. 4 Std. 100°	„ „ 68,60	„ 5,86%
Präp. Smp. 240°, Trockn. 3 Std. 110°	„ „ 69,14	„ 5,95%
Präp. Smp. 240°, Trockn. 4 Std. 100°	„ „ 68,61	„ 6,20%

Das α -Antiarin-benzoat löst sich gut in Chloroform und Aceton, sehr wenig in Alkohol, Methanol und Äther. In Wasser ist es praktisch unlöslich. In konz. H₂SO₄ gibt es ähnliche Färbungen¹⁾ wie freies α -Antiarin. Dasselbe Benzoat wurde in etwas geringerer Ausbeute auch aus den α -Antiarin-Mutterlaugen erhalten. Bei der Chromatographie liess es sich mit Chloroform von der Al₂O₃-Säule ablösen.

Neutrales Oxydationsprodukt (I?) des Antiarin-benzoats (VII).

120 mg Antiarin-benzoat vom Smp. 240—241° wurden in 18 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,43 cm³ 4-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 17 mg CrO₃ = ca. 1,2 At. O) versetzt und 8 Std. bei 18° stehen gelassen, worauf noch etwas CrO₃ nachweisbar war. Nach weiteren 16 Std. war der Überschuss völlig verbraucht. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 137 mg neutrales Rohprodukt (noch Spur Cr-haltig), sowie aus den Sodaauzügen ca. 3 mg saure Anteile. Das neutrale Rohprodukt wurde in wenig Eisessig gelöst, mit 2 Tropfen Methanol versetzt und 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Erneute Aufarbeitung gab 105 mg gereinigtes Material. Aus Aceton-Äther schied sich der Stoff als Gallerte ab, auch aus Aceton-Methanol konnte selbst nach Impfen mit Ausgangsmaterial keine Kristallisation erzielt werden. Daher wurde durch Chromatographie vorgereinigt, wobei die Hauptmenge, 85 mg, mit Chloroform-Methanol-Gemischen von 2—10% Methanolgehalt eluiert und nach Eindampfen als farbloser Schaum erhalten wurden. Zur Reinigung wurde mit einer Spur Aceton verflüssigt und allmählich mit Äther versetzt. Die gallertige Abscheidung wurde mit mehr Äther verrieben, abgenutscht und gut mit Äther gewaschen. Das im Vakuum getrocknete, farblose Pulver (74 mg) schmolz bei 206—208°. Es löste sich in konz. H₂SO₄ gelb, die Lösung färbte sich nach 1 Min. weinrot, nach 5 Min. violettrot und nach 45 Min. violett.

¹⁾ Beobachtet wurde nach den angegebenen Zeiten in Minuten: goldgelb (0') — sepia (5') — rotbraun (15') — olivbraun (30') — helloliv (60').

3,554 mg Subst. (Trockn. 2 Std. 100°, Schweinchen) gaben 8,81 mg CO₂ und 1,86 mg H₂O (F. W.)

3,652 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 110°, Schweinchen) gaben 9,061 mg CO₂ und 1,964 mg H₂O (ETH)

C ₅₀ H ₅₂ O ₁₄ (876,92)	Ber. C 68,48	H 5,98%
	Gef. „ 67,65	„ 5,86%
	„ „ 67,71	„ 6,02%

Das Produkt enthielt noch eine Spur Asche, was für den zu niedrigen C-Gehalt verantwortlich sein könnte. Die *Legal*-Reaktion war positiv.

al-Dihydro- α -antiarin (VIII)¹⁾.

Ca. 0,8 mm dickes Aluminiumblech (99,99% Gehalt) wurde in ca. 2×10 mm grosse Stücke geschnitten, mehrmals mit Äther, dann mit Alkohol und Wasser gewaschen und mit 2-n. NaOH kräftig angeätzt und mit dest. Wasser ausgewaschen. Dann wurde 2mal je 2 Minuten in 0,5-proz. HgCl₂-Lösung bei 18° amalgamiert, mehrmals mit Wasser gewaschen und bis zur kräftig einsetzenden H₂-Entwicklung in Wasser stehen gelassen. Dann wurde mit Alkohol abgespült und 0,5 g dieser Späne sofort in die Lösung von 0,5 g α -Antiarin vom Smp. 238–240° in 40 cm³ 95-proz. Alkohol eingetragen. Der Ansatz wurde 9 Tage auf der Maschine geschüttelt, wobei jeden Tag 0,1 cm³ (total 1 cm³) Wasser zugegeben wurde. Hierauf wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht, mit Alkohol nachgewaschen und der Rückstand noch 3mal mit je 40 cm³ Alkohol ausgekocht. Die vereinigten, wasserklaren Filtrate hinterliessen beim Eindampfen 0,4 g Rückstand; aus dem Al(OH)₃-Schlamm liess sich durch Extraktion mit Alkohol im *Soxhlet* noch 0,1 g erhalten, die aber schlecht krystallisierten. Die 0,4 g erstgenanntes Rohprodukt gaben aus Methanol 325 mg farblose Platten, Smp. 208–214°. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolz das Analysenpräparat bei 211–213°; $[\alpha]_D^{21} = -9,4^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,566 in Methanol).

5,678 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,053^\circ \pm 0,02^\circ$

3,342 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 7,31 mg CO₂ und 2,24 mg H₂O (F. W.)

3,170 mg Subst. (Trockn. 4 Std. 100°, Schweinchen) gaben 6,985 mg CO₂ und 2,304 mg H₂O (ETH)

C ₂₅ H ₄₄ O ₁₁	(568,64)	Ber. C 61,24	H 7,81%
C ₂₉ H ₄₄ O ₁₁ , CH ₃ OH	(600,68)	„ „ 59,98	„ 8,07%
C ₂₉ H ₄₄ O ₁₁ , H ₂ O	(586,66)	„ „ 59,36	„ 7,91%
		Gef. „ 59,69	„ 7,50%
		„ „ 60,13	„ 8,13%

Die Substanz ist offenbar auch schwer ganz zu trocknen, ausserdem enthielt das Präparat auch eine Spur Asche, die aber bei der Einwaage in der zweiten Verbrennung abgezogen wurde. Der Stoff gab eine positive *Legal*-Probe. Die Färbung mit konz. H₂SO₄ war fast gleich wie beim α -Antiarin. Das UV-Absorptionsspektrum ist im theoret. Teil wiedergegeben, ebenso die Toxizität für die Katze.

al-Dihydro- α -antiarin-acetat.

30 mg al-Dihydro- α -antiarin vom Smp. 208–214° wurden wie bei α -Antiarin beschrieben acetyliert. Das farblose Rohprodukt (37 mg) krystallisierte bisher nicht.

al-Dihydro- α -antiarin-benzoat (IX).

48 mg al-Dihydro- α -antiarin vom Smp. 212–214° wurden 30 Minuten im Vakuum bei 80° getrocknet und mit 1 cm³ abs. Pyridin und 0,124 cm³ Benzoylchlorid wie bei VII

¹⁾ Zur Methode vgl. E. Rabald, J. Kraus, Z. physiol. Ch. **265**, 39 (1940).

beschrieben benzoyleiert. Das Rohprodukt (81 mg) gab nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol 46 mg farblose, verfilzte Nadelchen, Smp. 208—209°; $[\alpha]_D^{17} = +10,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,782$ in Aceton).

7,845 mg Subst. zu $1,00293 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{17} = +0,08^\circ \pm 0,02^\circ$

3,728 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100° , Schweinchen) gaben 9,56 mg CO_2 und 1,99 mg H_2O (F. W.)

3,666 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 110° , Schweinchen) gaben 9,329 mg CO_2 und 2,022 mg H_2O (ETH)

Tetrabenzoat $\text{C}_{57}\text{H}_{60}\text{O}_{15}$ (985,05)	Ber. C 69,49	H 6,13%
Pentabenzoat $\text{C}_{64}\text{H}_{64}\text{O}_{16}$ (1089,15)	„ „ 70,57	„ 5,92%
	Gef. „ 69,98	„ 5,97%
	„ „ 69,45	„ 6,17%

Es dürfte ein Tetrabenzoat vorliegen.

Neutrales Oxydationsprodukt II aus al-Dihydro- α -antiarin-benzoat (IX).

75 mg al-Dihydro- α -antiarin-benzoat (IX) vom Smp. 204—208° wurden in Aceton gelöst, die Lösung im Vakuum eingedampft und der schaumige Rückstand in $0,55 \text{ cm}^3$ reinstem Eisessig gelöst. Nach Zusatz von $0,25 \text{ cm}^3$ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= 5 mg $\text{CrO}_3 = \frac{2}{3}$ Mol) wurde 2 Std. bei 18° stehen gelassen, worauf das CrO_3 verbraucht war; es wurden noch $0,06 \text{ cm}^3$ und nach einer weiteren Stunde noch $0,1 \text{ cm}^3$ Lösung (= total $8,2 \text{ mg}$ CrO_3 entspr. $1,1 \text{ Mol}$) zugegeben, worauf nach 16 Std. noch CrO_3 nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 76 mg rohes Neutralprodukt. Saure Anteile wurden nicht erhalten. Das Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und an $2,1 \text{ g}$ Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform von 20—50% Chloroformgehalt eluierten Anteile (ca. 25 mg) gaben aus Methanol-Äther und Aceton-Äther gefiederte Nadelchen, Smp. 235—238°.

3,858 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 110° , Schweinchen) gaben 9,855 mg CO_2 und 2,038 mg H_2O (ETH)

$\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{O}_{15}$ (983,02)	Ber. C 69,64	H 5,95%
	Gef. „ 69,64	„ 5,91%

Hydrolytische Spaltung des α -Antiariins.

1 g α -Antiarin vom Smp. 238—240° wurden fein gepulvert, mit 50 cm^3 reinem Aceton und $0,5 \text{ cm}^3$ konz. HCl versetzt und bis zur völligen Lösung (ca. 30 Minuten) energisch geschüttelt. Dann wurde 16 Tage bei 18° stehen gelassen. Die hellgelbe Lösung wurde hierauf mit 50 cm^3 Wasser versetzt und das Aceton im Vakuum bei 20° völlig entfernt. Die verbleibende, saure wässrige Lösung (50 cm^3 ca. 0,1-n. Salzsäure) wurde mit 50 cm^3 Methanol versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum bei 20° auf 25 cm^3 eingengt und 10mal mit je 20 cm^3 Chloroform, 10mal mit je 20 cm^3 Chloroform-Alkohol (9:1) und 5mal mit je 10 cm^3 Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten der Reihe nach 3 Scheidetrichter mit je 3 cm^3 Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab: 390 mg Chloroform-Extrakt; 62 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt; 46 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt.

Die verbleibende wässrige Phase wurde im Vakuum von Chloroform- und Alkohol-Resten befreit, bei 0° durch Schütteln mit überschüssigem Ag_2CO_3 neutralisiert und durch ein mit Ag_2CO_3 gedichtetes Filter genutscht. Das Filtrat wurde bei 0° kurz mit H_2S behandelt und durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter genutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Der fast farblose, sirupöse Rückstand (503 mg) schmeckte noch stark bitter (Reste Antiarin) und diente zur Isolierung des Zuckers (siehe weiter unten).

Ein weiteres Gramm α -Antiarin wurde genau gleich gespalten und gab ein ganz analoges Resultat.

Antiarigenin (XI?) und Nebenprodukte.

Da ein kleiner Vorversuch zur Chromatographie des rohen Geningemisches kein gutes Resultat ergab (die Hauptmenge blieb in der Al_2O_3 -Säule stecken), wurden die 3 Extrakte längere Zeit mit Methanol-Äther stehen gelassen (18°).

Dabei schieden sich aus den Chloroform-Alkohol-(9 : 1)- und -(2 : 1)-Extrakten langsam zu Drusen vereinigte Nadelchen ab. Total wurden 54 mg rohe Krystalle erhalten. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Methanol-Äther, zum Schluss aus Aceton-Äther gab ca. 9 mg farblose Nadeldrusen, Smp. 242—248° (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +42,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,805$ in Methanol).

8,061 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{23} = +0,34^\circ \pm 0,02^\circ$

3,390 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 8,04 mg CO₂ und 2,37 mg H₂O (F. W.)

3,530 mg Subst. (Trockn. 4 Std. 100°, Schweinchen) gaben 8,414 mg CO₂ und 2,548 mg H₂O (ETH)

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (420,49)	Ber. C 65,68	H 7,66%
	Gef. „ 64,72	„ 7,82%
	„ „ 65,05	„ 8,08%

Die Substanz gab mit konz. H_2SO_4 eine gelbe Lösung, die sich über orange (2 Min.), braunrot (8 Min.) nach 1 Std. rotbraun färbte. Die Legal-Reaktion war positiv. Die Mutterlaugen der Krystalle enthielten noch etwas freien Zucker.

Antiarigenin-benzoat (XII?).

89 mg kryst. Antiarigenin aus Mutterlaugen vom Smp. 214—248° (Zers.) wurden in 1,8 cm³ abs. Pyridin gelöst, unter H₂O-Ausschluss bei 0° mit 0,218 cm³ reinem Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von 0,36 cm³ Methanol weitere 2 Stunden stehen gelassen, dann wie bei VII aufgearbeitet. Rohprodukt (183 mg) in abs. Benzol gelöst und an 6 g Al_2O_3 chromatographiert. Zur Elution dienten Benzol-Chloroform-Gemische mit steigendem Chloroformgehalt, dann reines Chloroform sowie Chloroform-Methanol-Gemische bis 10% Methanolgehalt. Die mit Benzol-Chloroform von 80—90% Chloroformgehalt eluierten Anteile (ca. 30 mg) gaben aus Aceton-Methanol 16 mg farblose, kantige Spiesse, Smp. 305—307°; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +27,2^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,4776$ in Aceton).

4,784 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,13^\circ \pm 0,02^\circ$

3,568 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 9,01 mg CO₂ und 2,13 mg H₂O (F. W.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_8$ (524,59)	Ber. C 68,69	H 6,93%
	Gef. „ 68,91	„ 6,68%

Das Produkt löste sich in konz. H_2SO_4 zitronengelb, die Lösung färbte sich über orange (5 Min.), rotorange Zinnober (15 Min.), braunrot (20 Min.), nach $\frac{1}{2}$ —2 Std. hellrosa oder blossorange.

Benzoylierung der Antiarigenin-Nebenprodukte (XIV).

409 mg amorphe Geninfraction XIII (Chloroformextrakt sowie amorphe Anteile der Chloroform-Alkohol-Extrakte nach möglicher Abtrennung des kryst. Genins) wurden in 8,2 cm³ abs. Pyridin und 1 cm³ Benzoylchlorid wie bei VII beschrieben benzoiliert und das rohe Benzoatgemisch (835 mg) in abs. Benzol gelöst und an 25 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 80 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel:

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Rückstand
1	Benzol	Methylbenzoat
2	Benzol-Chloroform 10%	Spur, ätherlösl.
3	Benzol-Chloroform 20%	Spur, ätherlösl.
4	Benzol-Chloroform 20%	Gelbbraun
5	Benzol-Chloroform 40%	Gelbbraun
6	Benzol-Chloroform 40%	Viel, gelbbraun
7	Benzol-Chloroform 40%	Spur
8	Benzol-Chloroform 70%	Spur, hellgelb
9	Benzol-Chloroform 80%	Spur, hellgelb
10	Chloroform	Wenig, hell
11	Chloroform-Methanol 1%	Gelblich
12	Chloroform-Methanol 2%	Viel, gelb
13	Chloroform-Methanol 20%	Dunkel
14	Chloroform-Methanol 80%	Dunkel

Die Fraktionen 10 und 11 gaben aus einer Spur Aceton mit Methanol 28 mg farblose Krystalle, Smp. ca. 264—267° (Substanz XIV). Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol gab zu Drusen vereinigte Plättchen oder Spiesse, Smp. 265—267°; $[\alpha]_D^{18} = +33,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0892$ in Aceton).

10,908 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,36^\circ \pm 0,02^\circ$

3,590 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 9,18 mg CO₂ und 2,11 mg H₂O (*F. W.*)

3,604 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 110°, Schweinchen) gaben 9,112 mg CO₂ und 2,105 mg H₂O (*ETH*)

Anhydro- α -antiarin-tribenzoat (XIV)

$C_{50}H_{52}O_{13}$ (860,92) Ber. C 69,75 H 6,08%

Antiarigenin-monobenzoat (XII)

$C_{30}H_{36}O_8$ (524,59) Ber. C 68,69 H 6,93%
 Gef. „ 69,78 „ 6,58%
 „ „ 69,00 „ 6,54%

Das Produkt gab mit konz. H₂SO₄ fast gleiche Färbungen wie α -Antiarin-benzoat¹⁾ nämlich: goldgelb (0')-braun (5')-dunkelbraun (15')-dunkel-gelbbraun (30')-helloliv (60'). Die Färbungen waren also merklich anders als bei XII. Der Stoff liess sich auch durch Impfen mit dem bei 305—307° schmelzenden Präparat XII aus Aceton-Methanol nicht auf einen höheren Smp. bringen.

In einem weiteren Versuch wurden 183,4 mg der mit Chloroform und Chloroform-Alkohol (9:1) löslichen Anteile des rohen Genins benzoyleiert und das rohe Benzoat (317 mg) wieder chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-Gemischen von 75—90% Chloroformgehalt eluierbaren Anteile (162 mg) gaben aus Aceton-Methanol ca. 30 mg Krystalle, die bei 172—173° schmolzen. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Aceton-methanol wurden gefiederte Nadelbüsche vom Smp. 227—228° erhalten.

¹⁾ Anhydro-Derivate geben mit H₂SO₄ meist fast gleiche Färbungen wie die Stammsubstanzen.

3,600 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 9,19 mg CO₂ und 2,03 mg H₂O (F. W.)

Anhydro- α -antiarin-tribenzoat

C₅₀H₅₂O₁₃ (860,92) Ber. C 69,75 H 6,08%
Gef. „ 69,67 „ 6,31%

Nach wiederholtem Umkrystallisieren dieses Präparates stieg der Smp. plötzlich ebenfalls auf 265°.

Isolierung der Antiarose (X).

Der bei der *Mannich*-Spaltung von 1 g α -Antiarin erhaltene, wasserlösliche Sirup (502 mg) wurde zur Entfernung der Reste von unverändertem α -Antiarin mit 5 cm³ 2-proz. H₂SO₄ 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei sich gelbes Harz abschied. Nach dem Erkalten wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser und verd. Sodalösung gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen 187 mg rohes Anhydro-antiarigenin.

Die schwefelsaure Lösung wurde im Vakuum von Chloroformresten befreit, mit reinstem BaCO₃ neutralisiert, durch ein mit wenig ausgekochter Kohle gedichtetes Filter genutscht und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, die Lösung durch Filtration von wenig Flocken befreit, im Vakuum eingedampft und getrocknet. Erhalten wurden 233 mg¹⁾ Antiarose als fast farbloser Sirup, der aus feuchtem Aceton auch beim Animpfen mit L-Rhamnose nicht krystallisierte. Die spez. Drehung einer im Hochvakuum bei 60° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{17} = -11,6^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,666 in Wasser), nach 1 Std. konstant.

26,775 mg Subst. zu 1,0052 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = -0,30^\circ \pm 0,02^\circ$

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war negativ. Kryst. D-Gulomethylose schmilzt nach *Levene* und *Compton*²⁾ bei 130—131° und zeigt $[\alpha]_D^{29} = -42,3^\circ$; dieser Wert geht nach $\frac{1}{2}$ Std. zum konstanten Endwert über: $[\alpha]_D^{29} = -38,03^\circ$ (in Wasser).

Osazon der Antiarose.

75 mg Zuckersirup wurden in 2 cm³ Wasser mit 250 mg reinem Phenylhydrazin und 1 Tropfen Eisessig 2 Std. unter CO₂ auf 100° erhitzt. Dann wurde das CO₂ durch Wegkochen entfernt. Beim Abkühlen fiel das Osazon schmierig aus; es wurde mit etwas Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Petroläther angerieben. Das braune Pulver gab beim Anreiben mit Äther langsam Krystalle. Umkrystallisieren aus einer Spur Alkohol mit Äther durch Einengen gab ca. 8 mg hellgelbe Nadelchen, Smp. 133—135°, dann Wiedererstarren und definitives Schmelzen bei 168°; $[\alpha]_D^{16} = +13,8^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,510 in Alkohol-Pyridin 3 : 2), nach 1 Std. konstant.

5,13 mg Subst. zu 1,0052 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +0,07^\circ \pm 0,02^\circ$

$[\alpha]_D^{16} = +26,6^\circ \pm 5^\circ$ (nach 15 Minuten); $-11,4^\circ \pm 5^\circ$ (nach 48 Std.) (c = 0,2638 in Methanol):

2,65 mg Subst. zu 1,0052 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +0,07^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 15 Minuten).

Zur Analyse diente die von der Drehung regenerierte Substanz:

2,268 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 70°, Schweinchen) gaben 5,31 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O (F. W.)

2,316 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 70°, Schweinchen) gaben 0,331 cm³ N₂ (22°; 731 mm) (F. W.)

C₁₈H₂₂O₃N₄ (342,38) Ber. C 63,11 H 6,48 N 16,36%
Gef. „ 63,88 „ 6,71 „ 15,91%

¹⁾ 1 g α -Antiarin-monohydrat sollten theoretisch 281 mg Antiarose liefern.

Reines D-Gulomethylosazon¹⁾ schmilzt bei 181—182° und zeigt $[\alpha]_D^{24} = +17,7^\circ$ in Alkohol-Pyridin (2 : 1).

Es ist möglich, dass in obigen Krystallen mit Doppelschmelzpunkt ein Krystall-isomeres vorgelegen hat; *Votoček* u. *Benes*²⁾ fanden für D-Gulomethylosazon einen Smp. 140—142° und hatten dabei möglicherweise dieselbe Form in Händen.

Antiaronsäure-lacton³⁾.

75 mg Zuckersirup in 3 cm³ Wasser mit 120 mg Brom versetzt und 45 Minuten geschüttelt, dann 24 Std. im Dunkeln stehen gelassen. Bromüberschuss im Vakuum entfernt, farblose Lösung durch Schütteln mit überschüssigem Ag₂CO₃ neutralisiert und durch ein mit Ag₂CO₃ gedichtetes Filter genutscht. Filtrat kurz mit H₂S behandelt und durch ein mit wenig Kohle gedichtetes Filter genutscht, die vorher mit verd. HCl ausgekocht und gründlich mit dest. Wasser gewaschen worden war. Klares Filtrat bei 60° im Vakuum eingedampft und $\frac{1}{2}$ Std. bei 50° getrocknet. Rückstand in Methanol gelöst, filtrierte Lösung eingedampft. Krystallisiert nach 2 Tagen. Aus Methanol farblose Prismen, Smp. 181—182°. Mutterlauge im Molekularkolben bei 0,01 mm und 135° Badtemperatur destilliert. Das Destillat gab aus wenig Methanol noch weitere Krystalle derselben Reinheit. Alle Krystalle (16 mg) nochmals im Molekularkolben bei 0,01 mm und 135° Badtemperatur sublimiert und aus Methanol umkrystallisiert. Ausbeute 11 mg farblose grobe Krystalle, Smp. 182—183°; $[\alpha]_D^{13} = -34,8^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,517$ in Methanol).

5,20 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = -0,18^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die Substanz war völlig methoxylfrei.

3,648 mg Subst. (Trockn. 2 Std. 80°) gaben 5,93 mg CO₂ und 2,01 mg H₂O (*F. W.*).

C₆H₁₀O₅ (162,14) Ber. C 44,44 H 6,22%

Gef. „ 44,35 „ 6,17%

Synthetisches D-Gulomethylonsäure-lacton⁴⁾ zeigte nach Sublimation im Hochvakuum; Smp. 182—183°; $[\alpha]_D^{18} = -36,0^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,585$ in Methanol).

5,865 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,21^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit Antiaronsäure-lacton schmolz genau gleich.

p-Bromphenylhydrazon der Antiarose.

233 mg Zuckersirup und 233 mg frisch im Hochvakuum sublimiertes p-Bromphenylhydrazin wurden in 1 cm³ Methanol 10 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen und Trocknen im Vakuum bei 50° wurde in 0,3 cm³ abs. Alkohol gelöst, mit Äther nicht ganz bis zur Trübung versetzt und bei 0° mit D-Gulomethylose-p-bromphenylhydrazon⁵⁾ angeimpft. Die Krystallisation setzte sofort ein und wurde durch Stehen bei 0° und vorsichtigen Ätherzusatz möglichst vervollständigt. Abnutschen und Nachwaschen mit Alkohol-Äther gab 110 mg Krystalle, Smp. 130—134°. Aus wenig abs. Alkohol farblose Nadeln, Smp. 134—135°; $[\alpha]_D^{24} = -11,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,878$ in abs. Alkohol nach 20 Minuten).

8,79 mg zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = -0,10^\circ \pm 0,02^\circ$.

Synthetisches nach *Levene* u. *Compton*²⁾ bereitetes D-Gulomethylose-p-bromphenylhydrazon schmolz bei 134—135° und zeigte $[\alpha]_D^{25} = -13,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,833$ in abs. Alkohol). Mischsmp. zeigte keine Depression.

8,345 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{25} = -0,11^\circ \pm 0,02^\circ$.

¹⁾ *P. A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem.* **111**, 335 (1935).

²⁾ *E. Votoček, L. Benes, Chem. Listy*, **22**, 362, 385 (1928); *C.* **1929** I, 1676.

³⁾ Vgl. *H. Kiliani, Arch. Pharm.* **234**, 438 (1896).

⁴⁾ Bereitet nach *P. A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem.* **111**, 335 (1935).

⁵⁾ *P. A. Levene, J. Compton, J. Biol. Chem.* **111**, 335 (1935).

Spaltung von al-Dihydro- α -antiarin.

235 mg al-Dihydro- α -antiarin (VIII) vom Smp. 208—214° in 11,7 cm³ Aceton gelöst, mit 0,117 cm³ konz. HCl versetzt und 3 Tage bei 18°, dann noch 17 Tage bei 0° stehen gelassen. Schwach gelbe Lösung im Vakuum auf die Hälfte eingengt, mit 11,7 cm³ Wasser versetzt und Aceton im Vakuum vollständig entfernt. Dann wurden 11,7 cm³ Methanol zugegeben und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Im Vakuum bei 20° auf 6 cm³ eingengt und 10 mal mit je 10 cm³ Chloroform, 10 mal mit je 10 cm³ Chloroform-Alkohol (9 : 1) und 10 mal mit je 10 cm³ Chloroform-Alkohol (2 : 1) ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten der Reihe nach noch 2 Scheidetrichter mit 1 cm³ Wasser und 1 cm³ n. Sodalösung, in denen sie bei 0° nochmals durchgeschüttelt wurden. Sie wurden dann über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten: a) 75 mg Chloroformextrakt; b) 42,9 mg Chloroform-Alkohol-(9 : 1)-Extrakt; c) 125,9 mg Chloroform-Alkohol-(2 : 1)-Extrakt.

Bisher lieferte nur die Fraktion c) beim Stehen in Methanol-Äther 27 mg Krystalle vom Smp. 242—245°, die sich als α -Antiarin erwiesen. Zur Charakterisierung wurde das Benzoat bereitet. Das Genin III konnte nicht erhalten werden.

al-Dihydro-antiaringenin-benzoat (IV)?

Jede der genannten Fraktionen a) und b) sowie die amorphen Anteile von c) wurde für sich benzoylet und lieferte nach üblicher Aufarbeitung (mit Chloroform): a) 112,8 mg; b) 46,3 mg; c) 203,4 mg Rohprodukt.

Das Rohprodukt war bei allen Fraktionen sehr dunkel gefärbt. Die Fraktionen wurden daher zunächst mit Aceton verflüssigt und durch sauber gewaschene Kohle filtriert, doch liessen sich auf diesem Wege nicht alle färbenden Verunreinigungen entfernen. Fraktion c) wurde an 6 g Al₂O₃ chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Chloroform von 50—100% Chloroformgehalt eluierbaren Anteile (ca. 120 mg) gaben aus Aceton-Methanol eine kleine Menge Spiesse vom Smp. 258—260°, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 262—264° schmolzen.

Beim Animpfen der methanolischen Lösung der Fraktion b) mit einer Spur der aus c) erhaltenen Krystalle wurden weitere Mengen des Stoffes vom Smp. 262° erhalten; total ca. 20 mg. Fraktion a) krystallisierte auch nach Chromatographie nicht. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +6,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1805 in Aceton).

11,387 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,075^\circ \pm 0,01^\circ$
 3,788 mg Subst. (Trockn. 3 Std. 100°, Schweinchen) gaben 9,737 mg CO₂ und 2,219 mg H₂O (ETH)

C ₃₇ H ₄₂ O ₉ (630,70)	Ber. C 70,46	H 6,71%
C ₃₇ H ₅₈ O ₁₄ (967,02)	„ „ 70,79	„ 6,04%
	Gef. „ 70,15	„ 6,56%

Obwohl die Analyse relativ gut auf IV stimmte, ist es doch nicht ausgeschlossen, dass in Wirklichkeit ein Anhydro-aldihydro- α -antiarin-tetrabenzoat (C₅₇H₅₈O₁₄) vorlag. Der Stoff gab mit konz. H₂SO₄ eine gelbe Lösung, die über orangebraun (1 min.) Sepia (5 min.), braungelb (15 min.), fahlgelb (30 min.) in indischgelb (1 Std.) übergang. Er verhielt sich dabei also fast gleich wie (IX).

Die Mikroanalysen wurden teils im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA (Leitung H. Gubser) (H. G.), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (ETH), teils bei Herrn F. Weiser, Basel (F. W.) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Die alkoholische Lösung des α -Antiarins zeigt im Ultraviolett selektive Absorption mit zwei Maxima, von denen dasjenige bei

217 $m\mu$ einem einfach α, β -ungesättigten Lacton entspricht, dasjenige bei ca. 308 $m\mu$ einer Carbonylgruppe.

2. α -Antiarin gab ein kryst. Tribenzoat, das bei der Dehydrierung mit CrO_3 einen kryst. Neutralstoff lieferte; trotzdem ist die Anwesenheit einer Aldehydgruppe nicht ausgeschlossen.

3. α -Antiarin liess sich mit Na-amalgam zum al-Dihydro- α -antiarin reduzieren, das im Ultraviolett noch die für α, β -ungesättigte Lactone typische Absorption besass und biologisch etwa gleich stark wirksam war wie α -Antiarin. Es lieferte ein kryst. Tetrabenzoat, das bei der Dehydrierung mit CrO_3 unter Verlust von 2 H-Atomen einen Neutralstoff lieferte. α -Antiarin enthält somit eine bei Raumtemperatur nicht benzoylierbare sekundäre HO-Gruppe.

4. Nach der hydrolytischen Spaltung von α -Antiarin mit HCl in Aceton nach *Mannich* und *Siewert* konnte eine kleine Menge eines kryst. Stoffes isoliert werden, der wahrscheinlich Antiarigenin darstellt; er lieferte ein kryst. Monobenzoat. Aus den amorphen Mutterlaugen konnte ein anderes kryst. Benzoat erhalten werden, das wahrscheinlich ein Anhydro- α -antiarin-tribenzoat war.

5. Die zuckerfreien Anteile der analogen Spaltung des al-Dihydro- α -antiarins gaben erst nach Benzoylierung Krystalle. Ihre Analyse passte auf ein al-Dihydro-antiarigenin-dibenzoat.

6. Antiarose, die Zuckerkomponente des α -Antiarins, konnte als D-Gulomethylose identifiziert werden, die damit zum ersten Male in einem Naturprodukt nachgewiesen wurde.

Curriculum vitae.

Ich, *Karl Johann Gustav Doebel*, Bürger von Basel-Stadt, wurde am 21. Februar 1923 als Sohn des Karl Doebel und der Annemaria Doebel, geb. Gindorf, in Frankfurt a. M. geboren. Im Jahre 1937 kamen meine Eltern und ich nach Basel, wo mein Vater im Postdienst tätig ist. Hier absolvierte ich das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium, das ich im Jahre 1941 mit dem Maturitätszeugnis verliess. Im gleichen Jahre immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel, um mich dem Chemie-Studium zu widmen. Im Frühjahr 1945 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli meine Doktorarbeit, deren erster Teil ich nach dem Tode meines verehrten Lehrers abschloss und deren Ergebnisse bereits publiziert sind.

Der zweite Teil meiner Doktorarbeit entstand unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein und wurde im Frühjahr 1947 abgeschlossen. An dieser Arbeit war auch Herr P. D. Dr. E. Schlittler beteiligt.

Während meiner Studienjahre hörte ich die Vorlesungen und besuchte die Praktika der Herren Professoren: P. Ruggli, H. Erlenmeyer, A. Hagenbach, G. Senn, W. Kuhn, T. Reichstein, H. Rupe, O. Schüepp, P. Huber, M. Geiger-Huber, M. Wehrli, P. Buchner, R. Tschudi und P. D. Dr. E. Schlittler.

Allen diesen Herren sei auch an dieser Stelle herzlich gedankt.

